THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Sciences)

par

Philippe TOURATIER

1ère Thèse : Etude des réactions des dérivés $\alpha\beta$ - insaturés avec les amines.

2ème Thèse : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenue le 28 OCT. 1966 devant la Commission d'examen

M. J. AMIEL	Président
M. P. MAITTE	Examinateurs
Melle J. FICINI	

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Sciences)

par

Philippe TOURATIER

1ère Thèse : Etude des réactions des dérivés $\alpha\beta$ - insaturés avec les amines.

2ème Thèse : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenue le 1966 devant la Commission d'examen

M. J. AMIEL Président

M. P. MAITTE
Melle J. FICINI } Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41544317_0006

- A mes Parents

avec toute ma reconnaissance et mon affection.

- A ma Fiancée.

- ETUDE DES REACTIONS

DES DERIVES $\alpha\beta$ INSATURES

AVEC LES AMINES -

-=-=-=-=-

- INTRODUCTION -

Les recherches que nous avons poursuivies pendant plusieurs années, en collaboration avec Monsieur L. PETIT, se rattachent au problème général de l'action des amines sur des composés halogènes de dérivés $\alpha\beta$ éthyléniques :

$$R_1 - CH = CH - R_2 \xrightarrow{Br2} R_1 - CH\,Br - CH\,Br - R_2$$

$$\xrightarrow{+ \text{Amine (A)}} R_1 - CHA - CHA - R_2$$

Les travaux que nous présentons sont quelques maillons de la longue chaine de réactions qui débutèrent en 1924 avec C. DUFRAISSE et H. MOUREU (1), par l'étude de l'action des amines sur les cétones halogénées éthyléniques, et ce dans la série de la benzalacétophénone ($C_6H_5 - CO - CH = CH - C_6H_5$), en vue de rechercher l'influence du remplacement de l'un des hydrogènes de la liaison étylénique par un groupement aminé.

Ces dérivés aminés furent soumis à l'action d'agents d'hydrolyse, dans le but d'en établir leur constitution. Etendues à des composés analogues et simplifiés, ces réactions permirent d'ouvrir une nouvelle voie d'accès, générale aux α dicétones.

. De 1925 à 1927, Henri MOUREU a pu remarquer la grande aptitude à la tautomérisation que présentent certaines α dicétones (2).

. En 1930, Henri MOUREU soutint sa thèse sur l'étude de la tautomérie des α dicétones. Ces travaux suscitèrent un tel enthousiasme que l'Ecole Américaine de N.H. CROMWELL continua l'étude des

réactions de ces dicétones insaturés avec des dérivés aminés (3).

. En 1945 et 1946, H. MOUREU, P. CHOVIN, M. GAREIN et J. VENTRILLARD (4 et 5) appliquèrent aux esters $\alpha\beta$-éthyléniques bromés la réaction des amines étudiée par DUFRAISSE et MOUREU sur les cétones $\alpha\beta$-éthyléniques bromées.

Des analogies de structures qui existaient entre les esters et les cétones $\alpha\beta$-éthyléniques permirent à H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT (6) de décrire, en 1951, une méthode générale de préparation d'acides α-cétoniques ($R - CH_2 - CO - CO\,OH$).

Ce procédé peut se schématiser comme suit :

Un ester $\alpha\beta$-éthylénique (1) est traité par le brome et le dibromure obtenu (II) par la pipéridine. La nature du dérivé dipipéridiné formé dépend de la structure de l'ester initial. Si le carbone éthylénique en position β est monosubstitué ($R_1 = H$), il se forme un composé saturé $\alpha\beta$-dipipéridiné (III). Si le carbone éthylénique en position β est disubsitué , il se forme un dérivé monopipéridiné éthylénique (IV) ; un seul reste pipéridiné remplaçant l'atome de brome en position α le brome en position β s'éliminant conjointement avec l'hydrogène du carbone α sous forme d'acide bromhydrique.

Les composés (III) et (IV) soumis à l'hydrolyse acide dans des conditions relativement énergiques, fournissent les acides cétoniques correspondants (V).

$$R_1R_2\,C = CH - CO_2 - C_2H_5 \;+\; Br_2 \longrightarrow R_1R_2\,CBr - CH\,Br - CO_2C_2H_5$$

(I) (II)

$$\xrightarrow[\text{}]{HN - C_5H_{10}} \begin{cases} R_1 = H & R_2\,CH\,(N\text{-}C_5H_{10}) - CH\,(N\text{-}C_5H_{10}) - CO_2\text{-}C_2H_5 \quad (III) \\ R_1 = \text{Alcoyle} & R_1\,R_2\,C = C\,(N\text{-}C_5H_{10}) - CO_2 - C_2H_5 \quad (IV) \end{cases}$$

$$\xrightarrow{\text{Hydrolyse}} R_1R_2\,CH - CO - COOH \quad (V)$$

Cette méthode présente des analogies mais aussi des différences avec celle correspondant à l'obtention des α-dicétones. C'est pourquoi cette deuxième étape fut très étudiée par H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT au cours des années 1952 à 1956 (6 et 7).

En 1960, L. PETIT (8) mis en compétition les fonctions carbonyle et carboxyle grâce au benzoylacrylate d'éthyle (C_6H_5-CO-CH=CH-$CO_2C_2H_5$). Il montra que la fonction carboxyle prévalait, puisque, seul l'acide benzoylpyruvique (C_6H_5-CO-CH_2-CO-CO_2H) a été obtenu, alors que la réaction d'hydrolyse résultant de l'influence du radical carbonyle aurait conduit à un acide β,γ-dicétonique (C_6H_5-CO-CO-CH_2-CO_2H).

En 1963, J.C. LERAT (9) se consacra au problème de l'hydrogénation de ces esters α,β-diaminés en alcools correspondants :

$$R - \underset{\underset{\displaystyle N\langle}{|}}{CH} - \underset{\underset{\displaystyle N\langle}{|}}{CH} - CO_2\,C_2H_5 \longrightarrow R - \underset{\underset{\displaystyle N\langle}{|}}{CH} - \underset{\underset{\displaystyle N\langle}{|}}{CH} - CH_2\,OH$$

Séduits par cet ensemble de travaux, nous décidâmes de vérifier la constance de ces différences significatives et si possible d'appliquer ces réactions aux nitriles α,β-éthyléniques, d'en étudier le comportement vis à vis de l'hydrogénation et de l'hydrolyse et d'en tirer des arguments en faveur d'un mécanisme qui, sous certains aspects

sera général à tous les groupements fonctionnels activant la conjugaison des doubles liaisons.

L'intérêt de ce sujet était d'autant plus grand que nos connaissances précédemment acquises semblaient importantes par rapport aux travaux effectués par l'Ecole Américaine. Il nous parut intéressant d'en faire l'objet de notre thèse.

L'exposé de nos recherches comprendra cinq parties :

- Dans la première partie, nous indiquerons les procédés qui nous permirent d'accéder aux dérivés α β diaminés des esters des acides α β -éthyléniques, ainsi qu'à l'hydrogénation de la fonction ester en fonction alcool.

- Dans la seconde partie, nous étudierons le mécanisme de formation des dérivés α β -diaminés à partir des nitriles α β éthyléniques. Nous analyserons les analogies et les différences entre les cétones de H. MOUREU, les esters de L. PETIT et nos nitriles.

- Dans la troisième partie, nous expeserons l'étude de l'hydrogénation des nitriles α β -diaminés obtenus.

- Une quatrième partie sera consacrée à l'examen de l'hydrolyse des alcools, des nitriles et des amines α β-diaminées en vue d'une technique générale d'obtension des α -cétols, des acides α -cétoniques ou des nitriles α -cétoniques et des amines α -cétoniques.

- La cinquième partie sera la conclusion.

Nos recherches ont été réalisées au laboratoire de chimie organique de la Clinique Toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal, dirigée par le Professeur GAULTIER.

Nous remercions la Fondation Van t'Hoff pour l'aide matérielle qu'elle nous a prodiguée dans l'éxécution de ce travail.

Au terme de cette introduction qu'il nous soit permis, avant de présenter ce travail, d'exprimer notre déférente gratitude à notre Maître L. PETIT, Chargé de Recherches au C.N.R.S., Chef du Laboratoire de Chimie organique, lequel nous a fait l'honneur de nous former, de nous soutenir dans la poursuite de nos travaux et tout cela avec une affectueusesympathie. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude.

Nous remercions également Monsieur le Professeur M. GAULTIER, Chef de la Clinique Toxicologique de l'Hôpital Fernand-Widal d'avoir bien voulu nous accepter dans son service et de s'être intéréssé à nos travaux avec sympathie et bienveillance.

Que son adjoint, le Professeur Agrégé E. FOURNIER, trouve aussi l'expression de nos remerciements pour l'intérêt avec lequel il a suivi nos travaux.

Nous assurons de notre très respectueuse reconnaissance Monsieur le Professeur J. AMIEL qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la charge de directeur de thèse, de président du jury et de rapporteur auprès de la Faculté des Sciences.

Nous remercions respectueusement Messieurs les Professeurs P. MAITTE et J. FICINI de l'intérêt qu'ils ont manifesté aux présentes

recherches, ainsi que d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury.

Nous adressons nos remerciements à Madame la Directrice de l'Hôpital Fernand-Widal et à son adjoint Monsieur GIRARD pour les facilités qu'ils nous donnèrent pour assurer le tirage de cette thèse.

Nous remercions également Monsieur VONS, chargé du Service de photographie à la Fondation Curie, pour toutes les reproductions qu'il a bien voulu faire.

Nous adressons aussi nos remerciements à Madame HOMBURGER ainsi qu'à Mademoiselle GAUTHIER qui se chargèrent du tirage de cette thèse.

Nous remercions aussi nos camarades de laboratoire dont la sympathie nous a été précieuse.

Nous remercions également Monsieur R. LEVY, directeur du Centre national de Micro-Analyse du C.N.R.S. et Monsieur B. COUSIN, son adjoint, pour tous les travaux analytiques qu'ils firent exécuter à notre intention.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

P R E M I E R E   P A R T I E

-=-=-=-=-=-=-=-=-

- PREPARATION DES ESTERS α,β DIAMINES

- ETUDE DE L'HYDROGENATION.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E   I

-=-=-=-

PREPARATION DES ESTERS α,β-DIAMINES .

Les matières premières soumises à notre étude portent sur quatre séries d'esters α,β-éthyléniques :

- Acrylate d'éthyle (R = H)
- Crotonate d'éthyle ($R = CH_3$)
- Cinnamate d'éthyle ($R = C_6H_5$)
- Maléate d'éthyle ($R = CO_2C_2H_5$)

Le procédé peut se schématiser comme suit : un ester α,β éthylénique (I) est traité par le brome, et le dibromure obtenu (II) par une amine secondaire. La nature du dérivé aminé formé dépend de la structure de l'ester initial (6). Si le carbone éthylénique en β est monosubstitué, il se forme un composé saturé, α,β -diaminé (III).

$$\underset{(I)}{R - CH = CH - CO_2C_2H_5} \xrightarrow{Br_2} \underset{(II)}{R - CH\,Br - CH\,Br - CO_2C_2H_5}$$

$$\xrightarrow{+\ HN\,<} \quad R - \underset{\underset{/\ \backslash}{N}}{CH} - \underset{\underset{/\ \backslash}{N}}{CH} - CO_2C_2H_5 \qquad (III)$$

$$\frac{R}{R}\!>C = \underset{\underset{/\ \backslash}{N}}{C} - CO_2C_2H_5 \qquad (IV)$$

Si le carbone éthylénique en β est disubstitué, il se forme un dérivé mono-aminé éthylénique (IV) (10), un seul reste aminé remplaçant l'atome de brome en α, l'autre atome de brome en β s'éliminant conjointement avec l'hydrogène en α sous forme d'acide bromhydrique.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

1° - Préparation des dérivés αβ-dibromés :

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, on place 0,I mole d'ester αβ éthylénique dissous dans 50 ml de tétrachlorure de carbone sauf pour le crotonate d'éthyle (R = CH_3), où la réaction se fait sans solvant.

Par l'intermédiaire de l'ampoule à brome, on introduit 0,2 atome-gramme de brome (soit 5,7 ml excès de 5 % compris) en solution dans 50 ml de tétrachlorure de carbone, ou pur. La réaction a lieu soit à la température ordinaire et catalysée par les U.V. au moyen d'une lampe "Philora" (acrylate d'éthyle R = H, maléate d'éthyle R = $CO_2C_2H_5$) , soit refroidie par un mélange glace-eau (crotonate d'éthyle R = CH_3 ; cinnamate d'éthyle R = C_6H_5).

Quand toute la solution de brome a été ajoutée, on maintient l'agitation encore cinq heures, jesqu'à décoloration presque totale du mélange. Le solvant et l'excès de brome sont éliminés par distillation à la pression ordinaire. Seul l'αβ-dibromo β-phényl propionate d'éthyle a été isolé (11) (R=C_6H_5), les autres dérivés repris par l'éthanol à 95° sont soumis à l'action des diverses amines.

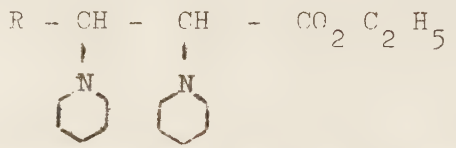
2° - Technique générale d'action de la morpholine ou de la pipéridine sur les dérivés αβ-dibromés des esters αβ -éthyléniques.

On place au reflux pendant quatre heures la solution alcoolique ~~dans~~ d'une molécule d'ester αβ-dibromé avec une solution alcoolique de quatre

molécules d'amine (plus un excès de 5 %) . On distille ensuite le 1/3 du volume d'éthanol. Après refroidissement, il y a précipitation du bromhydrate d'amine, que l'on élimine en ajoutant de l'eau. Cette solution aqueuse est extraite par de l'éther sulfurique. La phase éthérée est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis l'éther est distillé sous pression réduite. L'ester αβ-diaminé est isolé par distillation ou par cristallisation (Tableau I - Page 13).

3° - <u>Technique générale de l'action de la diéthylamine ou de la diméthylamine sur les dérivés αβ-dibromés des esters αβ-éthyléniques</u>.

Dans un tricol de 500 ml, on place le dérivé αβ-dibromé (I mole) dans l'éthanol absolu. On ajoute lentement, à l'abri de l'humidité, 4 molécules de diéthylamine ou de diméthylamine en solution dans l'éthanol absolu. L'introduction, pour la solution de diéthylamine s'effectue à la température ambiante, pour la solution de diméthylamine en refroidissant énergiquement. On laisse au repos, on distille 1/3 d'éthanol. On élimine par l'eau le chlorhydrate d'amine et on extrait la solution aqueuse formée par l'éther sulfurique. La phase éthérée est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis distillée sous pression réduite. Le résidu αβ diaminé est rectifié (Tableau II).

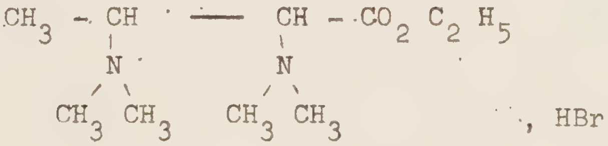
										
R =	Ref.	Rdt.	F. ou E.	ANALYSE (%) Calculée	Trouvée	Réf.	Rdt.	F. ou E.	ANALYSE % Calculée	Trouvée
H-	7-13	72 %	E_{11}=165°6	C 67,16	67,53	9	65 %	F =	C 57,34	57,41
				H 10,50	10,66			(isopropanol)	H 8,88	8,60
				N 10,45	10,55			55-56°	N 10,29	10,25
CH_3	14-15	65 %	E_{18}=179 °	C 68,04	67,90	9	49 %	F =	C 58,71	58,59
				H 10,71	10,74			(éthanol)	H 9,15	9,13
				N 9,92	9,86			82-83	N 9,78	9,71
C_6H_5-	7-14	98 %	F(éthanol)	C 73,21	73,16	7	72 %	F =	C 65,49	65,44
			86°	H 9,36	9,34			(éthanol)	H 8,10	8,16
				N 8,13	8,12			129°	N 8 04	8,00
$CO_2C_2H_5$	6	60 %	F(éthanol)	C 63,52	63,56	7	60 %	F=124°	C 55,95	55,95
			132°	H 9,41	9,39			(éthanol) à 50°	H 9,19	8,19
				N 8,23	8,35				N 8,15	8,35

R =	Ref.	Rdt.	F. ou E.	ANALYSE Calculée %	Trouvée	Ref.	Rdt.	F. ou E.	ANALYSE Calculée %	Trouvée
	$R-CH(N(C_2H_5)_2)-CH(N(C_2H_5)_2)-CO_2C_2H_5$					$R-CH(N(CH_3)_2)-CH(N(CH_3)_2)-CO_2C_2H_5$				
				C 63,89	63,86	9			C 57,40	57,40
H –	9	61,5 %	E_{19} = 130°	H 11,55	11,50		45 %	E_{26} = 100°	H 10,70	10,95
				N 11,46	11,65	13			N 14,88	14,82
				C 65,07	65,16				C 59,37	59,55
CH_3 –	9	60 %	E_{15} = 132°	H 11,70	11,84	9 -16	77 %	E_{15} = 97°	H 10,96	10,86
				N 10,84	10,91				N 13,85	13,74
				C 71,20	70,86				C 68,14	68,18
C_6H_5	7-9	78 %	E_{20} = 167°	H 10,06	10,54	7-14	77 %	E_{14} = 164°	H 9,15	9,19
				N 8,74	8,76				N 10,59	10,60
				C 60,73	60,78				C 55,37	55,21
$CO_2-C_2H_5$	9	67 %	E_1 = 125°	H 10,20	10,15	9	52 %	F = 68°	H 9,29	9,14
				N 8,63	8,63				N 10,76	10,65

TABLEAU II.

REMARQUE :

L'obtention de l'α β-bis diméthylamino-β méthylpropionate d'éthyle nécessite l'application scrupuleuse de la méthode précédemment décrite. Des traces d humidité et l'absence de la quantité requise de diméthylamine entrainent la formation intermédiaire du bromhydrate de l'α β-bis diméthylamine β-méthylpropionate déthyle de formule



qui recristallise dans l'acétate d'éthyle en paillettes incolores et fond à 162°.

Analyse calculée pour

$C_{10} H_{22} N_2 O_2$, HBr = 283,216 ; N % 9,89 Trouvée 9,51

Dosage de Br^- selon CHARPENTIER VOLHARD :

Calculé :	Trouvé :
28,22 %	28,32 %

-=-=-=-=-=-

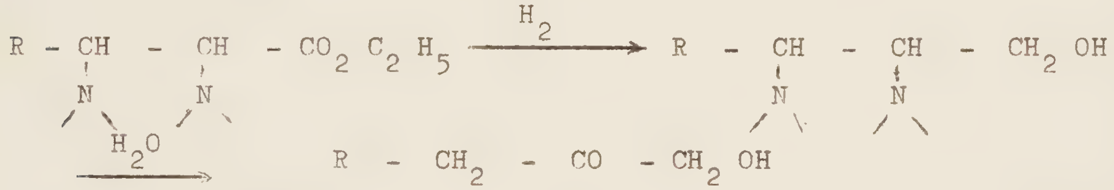
CHAPITRE II

-=-=-=-=-=-

HYDROGÉNATION DES ESTERS $\alpha\beta$-DIAMINES.

- Les structures des différents esters $\alpha\beta$-diaminés ont été parfaitement établies par les expériences d'hydrolyse en milieu acide de H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT (6).

- Nous nous sommes proposés d'étudier l'hydrogénation des esters $\alpha\beta$-diaminés en alcools $\alpha\beta$ diaminés et, de là, montrer leur réactivité à former des cétols par hydrolyse acide selon le processus suivant :



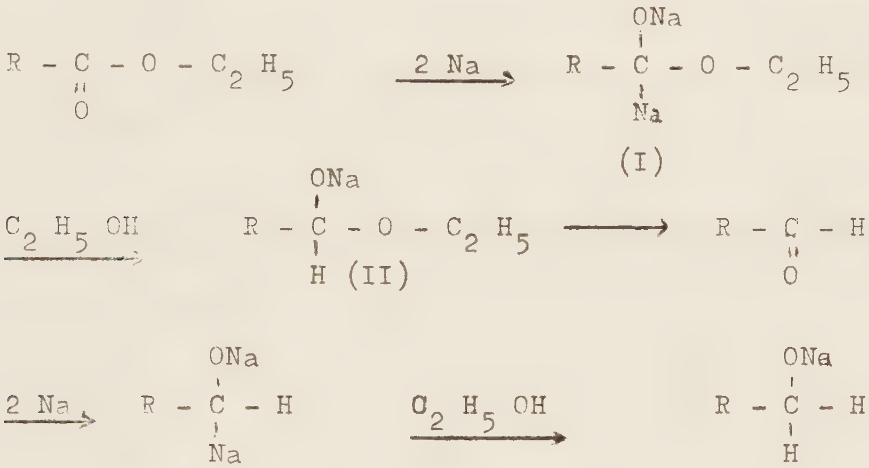
En vue de déterminer avec précision les conditions expérimentales les plus favorables, nous avons procédé d'abord à une étude comparative des méthodes d'hydrogénation des esters.

Méthode de BOUVEAULT & BLANC : (17)

La réduction des esters en alcools primaires par le sodium et l'éthanol a été longtemps le seul procédé pratique permettant de passer d'une fonction acide à la fonction alcool primaire correspondante, avant que ne soient décrites les réductions par le chromite de cuivre (18) puis par les hydrures mixtes (19). Sa simplicité technique est aujourd'hui encore fréquemment appréciée (on traite par le sodium une solution de l'ester dans l'éthanol absolu).

La réduction normale, qui conduit à l'alcool primaire, correspond

sans doute à une attaque directe de la fonction ester par le sodium avec formation successive de deux dérivés disodés intermédiaires (I) et (II), décomposés par l'alcool présent. La libération très abondante d'hydrogène gazeux ne semble pas devoir être misa en cause:



Selon ce schéma quatre atomes de sodium et deux molécules d'alcool seulement sont nécessaires. Les améliorations de la méthode portèrent sur le choix de l'alcool et du solvant.

La réaction n'est pas applicable à nos esters car ils présentent des fonctions sensibles à l'alcalinité du milieu. Nous avons isolé de nos essais :

- de l'amine
- un peu d'aldéhyde
- et des traces d'ester α-cétonique.

La réaction d'hydrogénation s'est effectée en provoquant une hydrolyse partielle de la molécule sans action sur la fonction ester. On peut penser que l'importance des restes diaminés conduit à un empêchement stérique et que les atomes de sodium, bien que très électro-positifs, n'ont pu réagir comme il aurait été souhaitable.

Méthode d'hydrogénations catalytiques :

Nous avons approfondi la méthode en employant de l'hydrogène et en faisant varier les différents paramètres : température, pression, catalyseur et durée de réaction.

Chaque essai a été effectué sur 0,0I mole d'$\alpha\beta$-dipipéridino-β-phényl propionate d'éthyle dans le dioxane ; nous avons obtenu les résultats suivants :

ATALYS UR	Pression d'H_2	Durée de réaction	Température	Rdt en alcool
i Raney	Press. Atmosph.	3 h	I8º	0 %
"	20 kg	3 h	I8º	0 %
"	20 kg	3 h	80º	5 %
"	60 kg	3 h	80º	I0 %
"	60 kg	I0 h	80º	I5 %
omite de cuivre	20 kg	I0 h	80º	2 %
" " "	60 kg	I0 h	80º	2 %
rbon palladié à I0 %	Press. Atmosph.	5 h	I8º	20 %
" "	20 kg	5 h	I8º	20 %
" "	60 kg	I0 h	80º	I0 %
" "	20 Kg	I0 h	I8º	2I %
" "	20 kg	I0 h	50º	20 %

Comme le montre le tableau ci-dessus, le taux de transformation de l'ester en alcool est médiocre et nous avons été amenés à envisager l'hydrogénation par les hydrures métalliques, notamment l'hydrure de lithium-aluminium.

HYDROGENATION PAR L'HYDRURE DE LITHIUM-ALUMINIUM

En 1950, CROMWELL et ses collaborateurs (20) étudièrent l'hydrogénation des cétones αβ-diaminées : $R_1 - \underset{\underset{/\ \backslash}{N}}{CH} - \underset{\underset{/\ \backslash}{N}}{CH} - CO - R_2$

Le meilleur agent d'hydrogénationexpérimenté par les auteurs sur ces composés de structure hydrocarbonée, identiques aux nôtres a été l'hydrure de lithium-aluminium.

- Dans leurs études critiques, ils passèrent en revue plusieurs méthodes basées sur l'emploi des divers solvants en rapport avec la cétone à réduire. L'influence de la température fut également démontrée.

Nous avons appliqué ce procédé à nos esters αβ-diaminés en raison de l'analogie de structure. Les résultats obtenus confirmèrent nos espoirs. La réduction des esters αβ-diaminés en alcools correspondants s'est effectuée avec des rendements compris entre 65 et 98 %.

PARTIE EXPERIMENTALE

Dans un tricol de 100 ml muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant, l'ensemble étant protégé de l'humidité par des gardes à chlorure de calcium : on place 0,025 mole d'hydrure de lithium-aluminium (1,04 g en excès de 10 % compris) en émulsion dans 250 ml d'éther sulfurique anhydre. Dans l'ampoule à brome, on place 0,025 mole d'ester αβ diaminé dissous dans 300 ml d'éther sulfurique anhydre. L'addition a lieu très lentement (3 h) sous agitation, à la température ordinaire. Quand tout est ajouté, on place l'ensemble du reflux pendant 5 heures. On reprend alors l'agitation et on détruit, par la quantité d'eau juste nécessaire, l'excès d'hydrure qui n'a pas réagi, tout en refroidissant énergiquement l'extérieur du tricol. Le précipité d'alumine et de lithine formé est filtré On chasse l'éther sulfurique sous pression réduite et on distille. On obtien un liquide visqueux jaune qui cristallise.

Ces cristaux sont purifiés par recristallisation dans un solvant.

$R_1 - \underset{R_2}{\underset{|}{CH}} - \underset{R_2}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - OH$

R_1 =	R_2 =	FUSION OU EBULLITION	Rdt	ANALYSE Calculée %	Trouvée
-H	CH_3 \ N- / CH_3 (21)	E_{17} = 90°	96 %	C % 57,50 H % 12,41 N % 19,16	57,24 12,43 19,10
	C_2H_5 \ N- / C_2H_5 (22)	E_{16} = 126°	95 %	C % 65,30 H % 12,95 N % 13,85	65,27 12,80 14,01
		E_1 = 130°-140°	97 %	C % 68,99 H % 11,58 N % 12,38	68,98 11,39 12,36
	(23)	E_{13} = 196°	65 %	C % 57,36 H % 9,63 N % 12,16	57,42 9,68 12,13
$-CH_3$	C_2H \ N- / C_2H_5	E_{15} = 125°	82 %	C % 66,60 H % 13,05 N % 12,95	66,37 13,03 13,05
		F = 58° (éthanol 70°)	98 %	C % 69,94 H % 11,74 N % 11,65	69,83 11,57 11,60
	(9)	F = 143°	82 %	C % 58,99 H % 9,90 N % 11,47	59,21 9,93 12,06

- Suite du tableau précédent -

	R_2	FUSION OU EBULLITION	Rdt.	ANALYSE	Calculée %	Trouvée.
	CH_3 N- CH_3	F = 77° (Hexane)	95 %	C % H % N %	70,23 9,98 12,60	70,20 9,97 12,92
5 -	N -	F = 95-96° (Méthanol)	93 %	C % H % N %	75,46 10,00 9,27	75,27 9,91 9,36
	N-	F = 127° (Heptane)	96 %	C % H % N %	66,63 8,55 9,15	66,70 8,50 9,18
	CH_3 N- CH_3	F = 81° (Cyclohexane)	95 %	C % H % N %	54,53 11,44 15,90	54,57 11,45 15,93
	C_2H_5 N- C_2H_5	E_{16} = 180° F = 59° (Ether de pétrole)	78 %	C % H % N %	62,01 12,15 12,06	62,14 11,95 12 28
O_2H	N-	F = 132 (Cyclohexane)	94 %	C % H % N %	65,58 11,01 10,92	65,40 11,09 10,89
	N-	F = 187°5 (Ethanol)	65 %	C % H % N %	58,99 9,90 11,47	59,21 9,93 11,60

D E U X I E M E   P A R T I E

-=-=-=-=-=-=-

ACTION DES AMINES SECONDAIRES SUR LES DERIVES BROMES DES NITRILES $\alpha\beta$ - ETHYLENIQUES

1. - MECANISME DES REACTIONS :

ANALOGIES ET DIFFERENCES AVEC LES CETONES ET LES ESTERS $\alpha\beta$ -ETHYLENIQUES.

- INTRODUCTION -

Ch. DUFRAISSE et H. MOUREU (2), puis H. MOUREU, P. CHOVIN, L. PETIT, et leurs collaborateurs (4-5-6-7-9-10-15) étudièrent l'action des amines secondaires sur les dérivés bromés des cétones et des esters $\alpha\beta$-éthyléniques. Il était intéressant d'effectuer une étude parallèle sur les dérivés bromés des nitriles $\alpha\beta$-éthyléniques, qui par suite de la présence d'un groupement nitrile dans leur molécule, présentent avec les cétones et les esters une certaine analogie de structure.

De telles réactions n'ayant fait l'objet d'aucun travail, nous avons entrepris une étude d'ensemble relative à l'action de la diméthylamine, la diéthylamine, la pipéridine, la morpholine sur les dérivés bromés des nitriles $\alpha\beta$-éthyléniques des séries acryliques et cinnamiques.

Alors qu'avec les cétones, les réactions sont d'une extrême complexité, on note avec les esters une simplification due au fait que l'activation des carbones en α et en β est certainement moindre. Seul, un dérivé diaminé semble exclusivement se former. Les propriétés de ce type de composé sont assez éloignées de celles de ses analogues cétoniques. En fait les cétones et les esters diaminés présentent des analogies dans le principe de leur formation, mais aussi des différences.

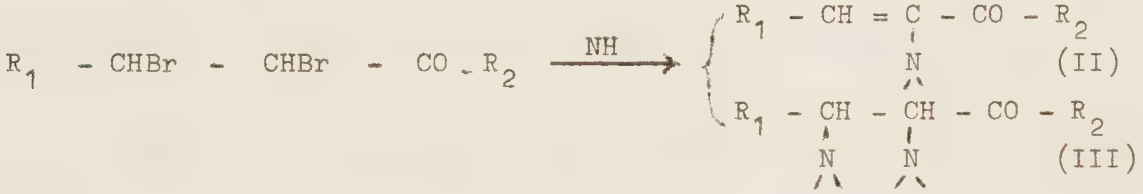
Le mécanisme de réaction évoqué pour les nitriles $\alpha\beta$-diaminés forme le trait d'union entre celui des cétones et des esters $\alpha\beta$-diaminés. Pour l'interprétation de nos propres expériences, il nous faut rappeler brièvement l'état actuel des connaissances concernant la formation et les propriétés des divers corps qui résultant de l'action des amines secondaires sur les dérivés bromés des cétones et des esters éthyléniques.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

DERIVES AMINES DES CETONES $\alpha\beta$-ETHYLENIQUES

Parmi les nombreux travaux consacrés à cette importante classe de composés figurent ceux de Ch. DUFRAISSE (2-24) et de ses collaborateurs, qui en édifièrent les bases et attirèrent l'attention sur certaines difficultés théoriques ; et ceux de H.N. CROMWELL (3) et de son école, qui contribuèrent puissamment à élucider le mécanisme complexe des réactions en cause. Voici les résultats saillants à retenir :

1° - Une cétone $\alpha\beta$-dibromée (I) traitée par une amine $>$NH (pipéridine, morpholine, pyrrolidine, tétrahydroquinoléine, N-Méthyl-benzylamine, etc...) donne le plus souvent, un mélange de cétone α-aminée $\alpha\beta$-éthylénique (II) et de cétone $\alpha\beta$-diaminée (III).



2° - Une cétone α-bromée $\alpha\beta$-éthylénique (IV), traitée dans des conditions spéciales (éther anhydre à basse température) par les mêmes amines, donne lieu à la formation presque instantanée d'un composé intermédiaire d'addition bromo-aminé, insoluble dans le milieu réactionnel qui, malgré son caractère très éphémère, fut isolé pour la première fois par Ch. DUFRAISSE et H. MOUREU (2) dans le cas de l'α-brobenzalacétophénone $C_6H_5 - CH = CBr - CO - C_6H_5$, et formulé par eux comme étant un dérivé α bromé α-aminé. La structure assignée à ce composé résultait du fait que traité par l'éthylate de sodium, il donnait directement et exclusivement naissance à une α pipéridino-benzala-cétophénone par élimination d'une molécule d'hydracide et rétablissement

de la double liaison :

$$R_1 - CH = C\,Br - CO - R_2 \xrightarrow{C_5H_{10}NH} R_1 - CH_2 - \underset{\displaystyle N\,C_5H_{10}}{\underset{|}{C}Br} - CO - R_2$$

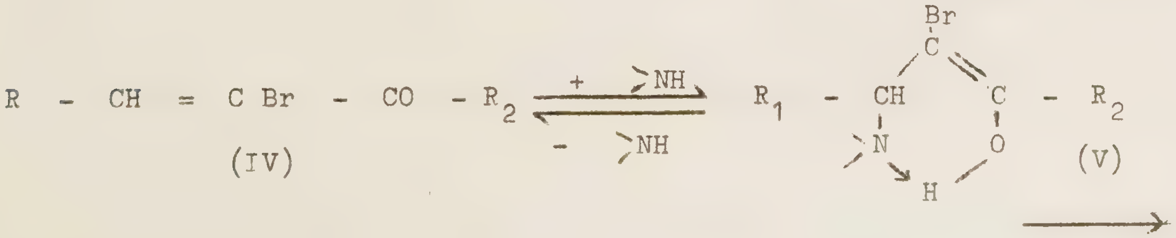
$$R_1 - CH = C\,Br - CO - R_2 \xrightarrow[- H\,Br]{C_2H_5ON} R_1 - CH = \underset{\displaystyle N\,C_5H_{10}}{\underset{|}{C}} - CO - R_2$$

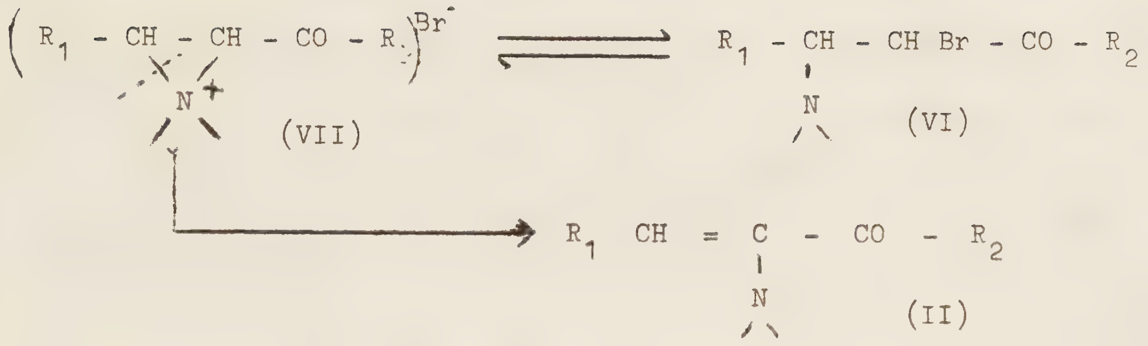
Ch. DUFRAISSE et H. MOUREU avaient d'ailleurs attiré l'attention sur le caractère tout à fait anormal d'une telle fixation en α de l'amine sur le liaison éthylénique de la cétone α-bromée la règle générale est en effet, la fixation en β par rapport au carbonyle, que l'on observe effectivement aussi bien pour les amines et les dérivés organo-magnésiens chez les cétones $\alpha\beta$-acétyléniques que pour les dérivés alcoxylés chez les cétones α-bromées $\alpha\beta$-éthyléniques. Elle paraissait donc correspondre à une fixation exceptionnelle en 1, 2 dans le système conjugué des liaisons non saturées comprenant la double liaison du carbonyle :

$$\overset{1}{-CH} = \overset{2}{CH} - \underset{|}{\overset{3}{C}} = \overset{4}{O} \qquad \text{et} \qquad \overset{1}{-C} \equiv \overset{2}{C} - \underset{|}{\overset{3}{C}} = \overset{4}{O}$$

alors que le processus classique implique une fixation en 1, 4.

- Reprenant et développant ces recherches H.N. CROMWELL après avoir tout d'abord adopté l'optique précédente a été amené à considérer ce composé intermédiaire comme une cétone α bromée β-aminée (VI) ; il imagine pour cela l'existence d'un composé ionique du type bromure d'éthylène immonium (VII), qui serait précédée de celle d'un composé chelaté (V) résultant d'une fixation normale de l'amine en 1, 4, ce corps s'éliminant du milieu réactionnel au fur et à mesure de la précipitation de (VI) qui y est insoluble :





La formation sous l'action de l'éthylate de sodium du composé éthylénique α-aminé (II) effectivement observé par Ch. DUFRAISSE et H. MOUREU s'interpréterait alors par élimination d'une molécule d'hydracide consécutive à la rupture de la liaison azote-carbone en β par rapport au carbonyle dans le bromure d'éthylène immonium (VII) qui est lui même en équilibre avec le composé d'addition intermédiaire (VI).

3° - L'avantage incontestable de la conception de CROMWELL est qu'elle permet également de rendre compte de façon satisfaisante de la formation et de la structure de composés diaminés obtenus par substitution de l'atome de brome présent dans la molécule du composé intermédiaire (VI). Les réactions observées prenant une allure tout à fait générale.

L'action de la base >NH (pipéridine , morpholine, pyrrolidine, tétrahydroisoquinoléine, N-Méthylbenzylamine etc...) sur le composé intermédiaire (VI) conduit à la fois à la cétone éthylénique α -aminée (II) et à l'αβ-diaminocétone (III) avec en général prédominance de ce dernier terme. De même une base X >NH différente de Y >NH conduit soit à l'αβ -diaminocétone mixte (VIII), soit à l'αβ -diaminocétone simple (III) selon les forces relatives des bases en présence (pour Y >NH, on peut employer, outre les bases citées, la tétrahydroquinoléine, la thalline, la dibenzylamine, la N-méthylméthanolamine, l'amino 8 méthoxy-6 quinoléine etc...).

Les structures des différents types de cétones aminées sont parfai-

faitement établies par des expériences d'hydrolyse en milieu acide conformément aux travaux de Ch. DUFRAISSE etH. MOUREU. Les cétones α -aminées α,β-éthyléniques (II) donnent régulièrement la dicétone α correspondante, ce qui a permis à H. MOUREU de décrire une méthode générale de préparation de ces composés :

$$R_1 - CH = \underset{\underset{\diagup\,\diagdown}{N}}{C} - CO\,R_2 \xrightarrow[-\,>NH]{H_2O} R_1 - CH = C\,(OH) - CO - R_2 \rightleftharpoons R_1 - CH_2 - CO - CO - R_2$$

(II)

Les composés α,β-diaminés (III) et (VIII), par contre ne donnent, en général, qu'accessoirement la dicétone α . La réaction principale observée, est, dans la majeure partie des cas, une scission donnant naissance à une monocétone ω-aminée (IX) caractéristique. L'identification complète des fragments permet donc de fixer la place exacte des substituants aminés:

$$R_1 - \underset{\underset{X}{\underset{\diagup\,\diagdown}{N}}}{CH} - \underset{\underset{X}{\underset{\diagup\,\diagdown}{N}}}{CH} - CO\,R_2 \longrightarrow R_1\,CHO + X{>}NH + X{>}N - CH_2\,CO\,R_2$$

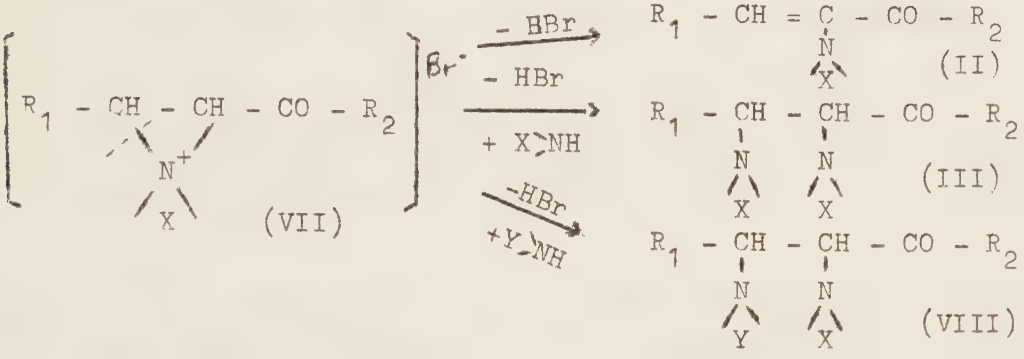
(III) (IX)

$$R_1 - \underset{\underset{Y}{\underset{\diagup\,\diagdown}{N}}}{CH} - \underset{\underset{X}{\underset{\diagup\,\diagdown}{N}}}{CH} - CO\,R_2 \longrightarrow R_1\,CHO + Y{>}NH + X{>}N - CH_2 - CO\,R_2$$

(VIII)

Comme par ailleurs il est établi sans conteste que l'on ne peut passer de la cétone α-aminée α,β-éthylénique (II) aux cétones diaminées simples (III) ou mixtes (VIII) par fixation directe d'une amine, il en résulte que le composé α -bromé β-aminé (III) constitue l'intermédiaire indispensable soit à la formation des différentes cétones α,β-diaminées mixtes, soit à la formation simultanée, avec la même amine, de la cétone éthylénique α-aminée (II) et de la cétone α,β-diaminée simple (III).

L'ensemble de ces réactions complexes trouve une élégante interprétation dans le schéma propoéé par CROMWELL qui fait du composé intermédiaire un bromure d'éthylène immonium (VII) :



- DERIVES AMINES DES ESTERS α β -ETHYLENIQUES -

Les observations les plus saillantes que H. MOUREU et ses collaborateurs firent sur l'action des amines (pipéridine) sur les esters αβ-dibromés : R - CH Br - CH Br - CO_2 - R' (IX) et les esters α -bromés αβ éthyléniques R - CH = C Br - CO_2 - R' (X), se résument comme suit :

a) Une molécule d'amine agit sur les esters dibromés (IX) en arrachant une molécule d'acide bromhydrique.

b) Des tentatives répétées d'obtention d'un composé d'addition intermédiaire à la fois bromé et aminé analogue à (IV), du type R - CH(N<) - CH Br - CO_2 - R' par action à basse température d'une molécule d'amine sur les esters α -bromés αβ éthyléniques (X) sont restées sans succès : on constate, soit l'absence de réaction, soit la précipitation immédiate de bromhydrate d'amine, preuve de l'arrachement d'un atome de brome. Toutefois, ceci ne signifie pas que l'intermédiaire attendu ne se soit pas formé. Pas assez insoluble pour précipiter et trop instable pour être isolé, il a fort bien pu réagir dès sa formation sur l'amine encore présente pour donner l'ester α β -diaminé.

c) La formation d'un ester α-aminé -αβ-éthylénique du type $R - CH = C(N<) - CO_2R'$, n'a pu, elle non plus être observée.

Remarquons que son analogue cétonique (II) se forme en plus ou moins grande proportion avec la cétone αβ-diaminée (III) dans l'action de la base sur la cétone dibromée.

d) Trois molécules d'amine agissant sur les esters α-bromés αβ-éthyléniques (X) donnent des esters αβ diaminés $R - CH(N<) - CH(N<) - CO_2R'$ (XI)

e) Un argument expérimental en faveur de la structure αβ réside dans l'obtention en série cinnamique de deux isomères dipipéridinés distincts (IX a) et (IX b). Ils résultent du traitement par 3 molécules de pipéridine de chacun des deux isomères géométriques α-bromés αβ-éthyléniques "ordinaire" (Xa) et "allo" (Xb), préparés à l'état pur. Ce sont des corps cristallisés, nettement différenciés, fondant l'un à 77°, l'autre à 127°. Ils correspondent aux deux diastéréoisomères. que l'on est en droit d'attendre de la structure αβ renfermant deux atomes de carbone asymétriques, alors que la structure αα qui ne comporte aucun carbone asymétrique, ne laisse prévoir qu'un seul composé diaminé. Comme il fallait s'y attendre, l'action de 4 molécules de pipéridine sur l'ester αβ-dibromé (IX) conduit au même isomère dipipéridiné (XI b) (F = 127°) que celui obtenu à partir de l'isomère "allo" (Xb) formé lui-même comme nous venons de le voir par l'action de la pipéridine (I mole) sur l'ester αβ-dibromé (IX). Rien ne s'oppose donc à envisager que l'ester α-bromo αβ éthylénique "allo" (Xb) soit l'intermédiaire de la formation de l'ester αβ-dipipéridiné de F = 127° (Xb) à partir de l'ester dibromé (IX).

On peut résumer comme suit l'ensemble des transformations :

$$C_6H_5 - CH = CH - CO_2CH_3$$

cinnamate de méthyle

$\downarrow Br_2$

$$C_6H_5 - CHBr - CHBr - CO_2CH_3$$

(IX)

+ éthylate de Na (I mole) + pipéridine (4 moles)

$$C_6H_5 - CH = CBr - CO_2CH_3$$

(Xa) "ordinaire"

+ pipéridine (3mol.)

$$C_6H_5 - \underset{NC_5H_{10}}{CH} - \underset{NC_5H_{10}}{CH} - CO_2CH_3$$

(XI a)(F = 77°)

$$C_6H_5 - CH = CBr - CO_2CH_3$$

(Xb) "allo"

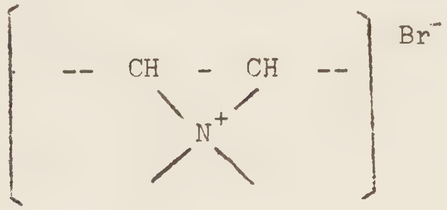
+ pipéridine (3 mol.)

$$C_6H_5 - \underset{NC_5H_{10}}{CH} - \underset{NC_5H_{10}}{CH} - CO_2CH_3$$

(XI b) (F = 127°)

Ce mécanisme confirme le point de vue de CROMWELL quant à la série cétonique et rend compte de toutes les particularités observées par OWEN et SULTANBAWA (25), ainsi que par WAGNER-JAUREGG (26). En effet les particularités évoquées dans la littérature à propos de l'action des amines sur les dérivés bromés des esters éthyléniques ne peuvent s'expliquer qu'en admettant la formation

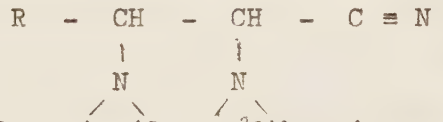
intermédiaire d'un ion éthyléne-immonium :



-- DERIVES AMINES DES NITRILES αβ-ETHYLENIQUES -

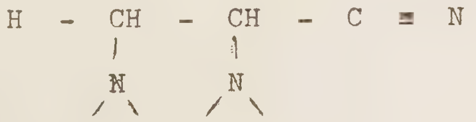
Mettons maintenant en parallèle les résultats de nos recherches sur l'action de la pipéridine, de la morpholine, de la diméthylamine, de la diéthylamine et de la cyclohexylamine sur les nitriles acryliques et cinnamiques. La première phase de la réaction ne présente aucune différence avec le comportement des amines étudiées sur les esters αβ-éthyléniques par H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT (7).

Les composés αβ-diaminés du type

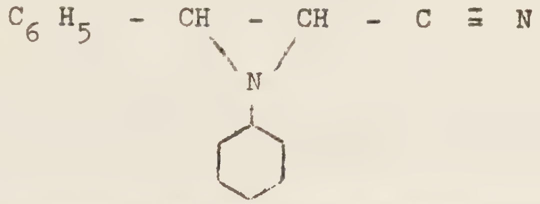


résultent de l'action des amines sur les nitriles αβ dibromés R - CH Br - CH Br - C ≡ N, ou sur les nitriles α-bromés αβ-éthyléniques R - CH = CBr - C ≡ N, Nous avons démontré que l'action de bases secondaires sur les nitriles dibromés entraine en premier lieu la formation de nitriles α-bromés αβ-éthyléniques, de sorte qu'il n'y a pas à se préoccuper, du point de vue des mécanismes de réactions, des nitriles αβ-dibromés eux-mêmes.

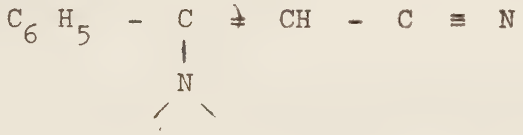
La réaction a été mise en évidence enopposant deux nitriles ($R = H, C_6 H_5$) à diverses amines. La pipéridine, la morpholine, la diméthylamine, la diéthylamine, réagissant avec l' α -bromo acrylonitrile, donnent des dérivés αβ-diaminés saturés :



La cyclohexylamine conduit, par action sur l'α-bromo cinnamonitrile, à un corps cyclique dérivé de l'éthylène-imine :



Par ailleurs, le nitrile α-bromo-cinnamique réagit différemment avec les amines, ainsi la pipéridine conduit, comme pour l'α bromoacrylonitrile à un dérivé αβ-diaminé saturé alors que la morpholine et la diéthylamine donnent un dérivé β-amino-cinnamonitrile :

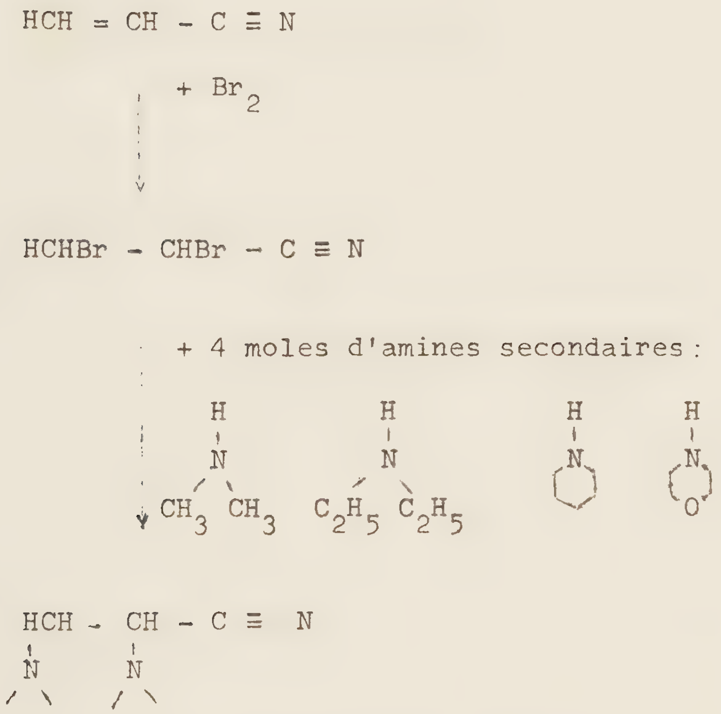


A cette différence près, tout se retrouve comme dans les séries voisines, cétones et esters α-bromés αβ-éthyléniques. En effet MOUREU (2) et CROMWELL (3) ont montré que les amines secondaires transforment ces composés en cétones et esters saturés αβ-diaminés, tandis que les amines [illegible] [illegible] CROMWELL, qui en étudia le premier l'action en série cétonique (27) puis MOUREU et ses collaborateurs dans la série des esters, conduisant, elles aussi à des dérivés éthylène-iminiques.

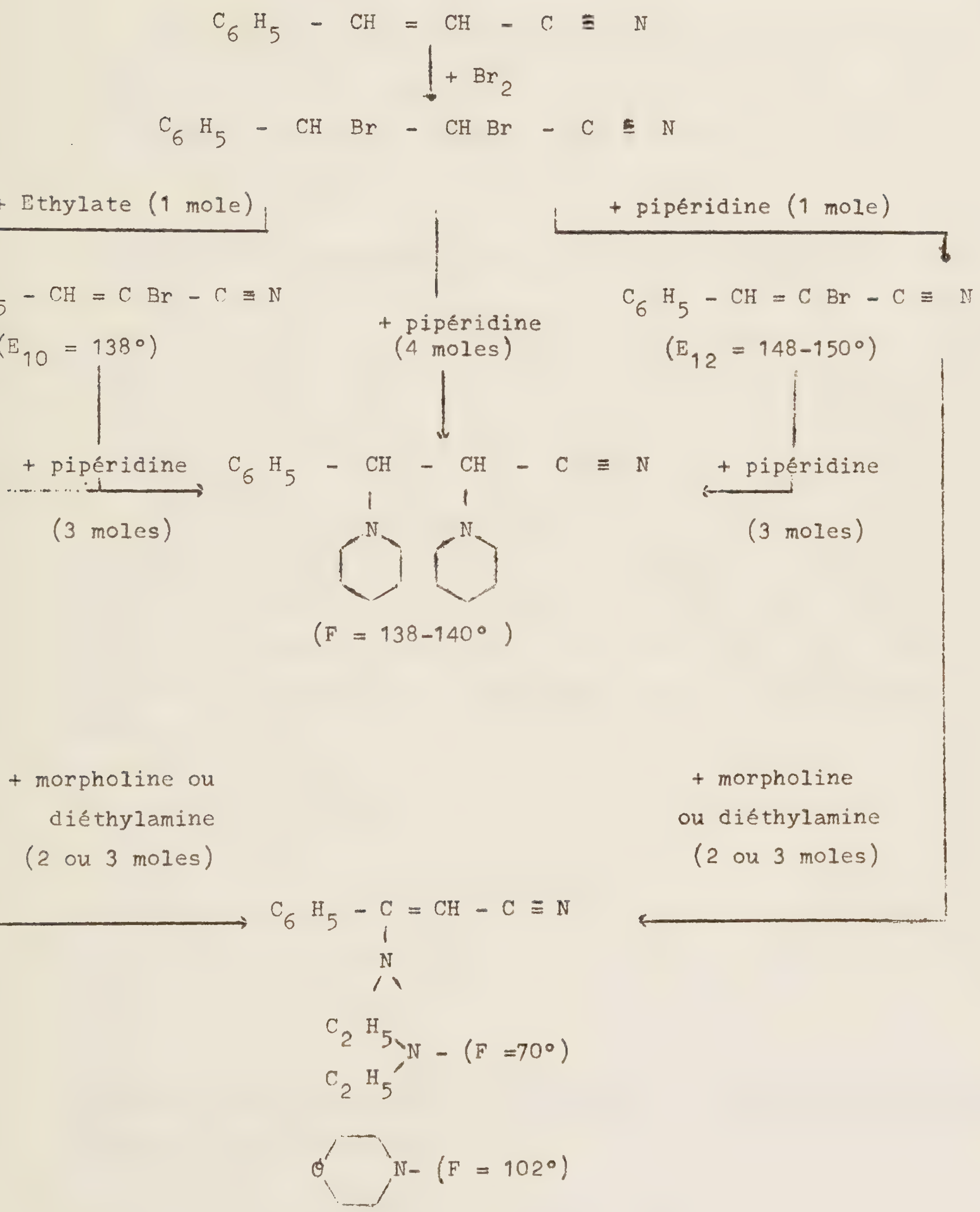
Southwick et collaborateurs retrouvèrent ces types de composés en partant de dérivés αβ-éthyléniques non halogènés, grâce à leur élégante méthode consistant à faire agir les complexes que les amines forment avec l'iode.

Nous pouvons résumer comme suit l'ensemble de nos résultats sans préjuger d'aucun mécanisme :

- <u>AVEC L'ACRYLONITRILE</u> :



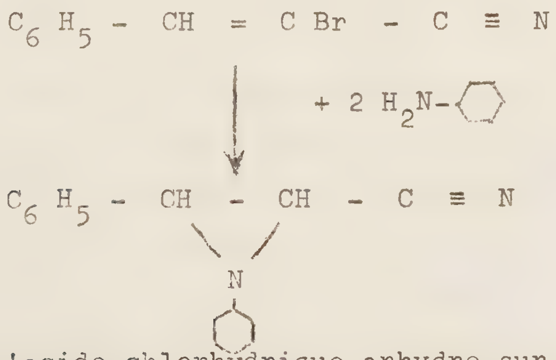
- AVEC LE CINNAMONITRILE :



Alors que les amines secondaires réagissent facilement et conduisent à des dérivés aisément purifiables, la cyclohexylamine, amine primaire, réagit moins nettement et donne naissance à des dérivés huileux indistillables. On se heurte dans ce domaine, à de grosses difficultés expérimentales.

<u>Action de la cyclohexylamine sur l' α -bromo-cinnamonitrile.</u>

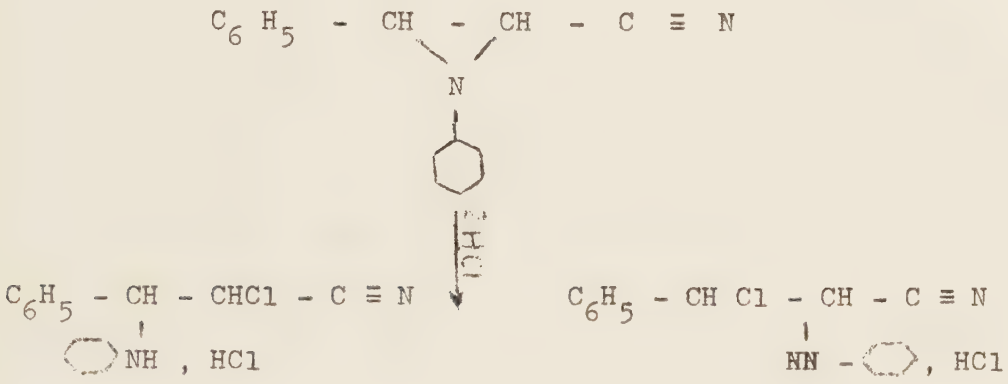
Le corps formé à une composition qui, par rapport à celle du nitrile initial, correspond à l'arrachement d'une molécule d'acide bromhydrique et à la fixation d'une seule molécule d'amine. Diverses possibilités de formulation s'offrent pour rendre compte de sa structure. Il nous a paru parfaitement justifié d'admettre le point de vue de WAGNER-JAUREGG à propos de la série ester (26) lequel fonde son opinion sur des considérations tirées de la valeur de la réfraction moléculaire et duspectre d'absorption dans le domaine de l'infra-rouge. Comme cet auteur, nous admettons donc que le composé que nous avons obtenu peut être considéré comme le cyclohexyl-1 phényl-2 éthylène-imine-carbonitrile-3



<u>Action de l'acide chlorhydrique anhydre sur le cyclohexyl-1-phényl-2 éthylène imine-carbonitrile-3.</u>

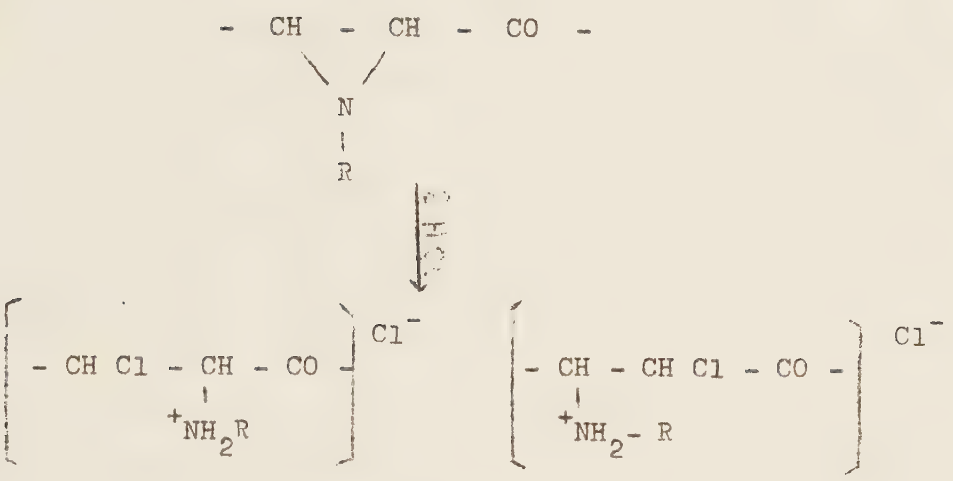
En vue d'apporter des arguments en faveur de la structure iminique de notre composé, nous avons fait agir l'acide chlorhydrique anhydre sur le cyclohexyl-1 phényl-2 éthylène-imine carbonitrile-3, il est trans-

formé en un composé cristallisé fondant à 147° selon le schéma de réaction suivant :



Le composé formé résulte de la fixation de deux molécules chlorhydrique sur la molécule cyclique mise en oeuvre. IL est certain que l'une des molécules d'hydracide ouvre le cycle éthylène iminique et que ses constituants se fixent aux deux extrémités de la chaine éthylaminée formée et que l'autre molécule d'hydracide salifie l'amine. Cependant il existe deux possibilités de formulation de la réaction, selon que c'est la liaison entre l'azote et le carbone α, ou entre l'azote et le carbone β qui se rompt.

Dans la série des éthylène-imine-cétones, CROMWELL (27) a longuement étudié l'action de l'acide chlorhydrique sur ces composés. Il a montré que la fixation de deux molécules d'acide chlorhydrique peut être considérée comme caractéristique de ce cycle à trois chainons, mais que l'ouverture peut se faire effectivement en deux sens différents, selon les conditions opératoires.



Avec un excès d'acide chlorhydrique, les cétones trans donnent persque exclusivement l'isomètre β-chloré. C'est un mélange en proportions à peu près égales des isomères α et β -chlorés qui se forme avec les cétones cis.

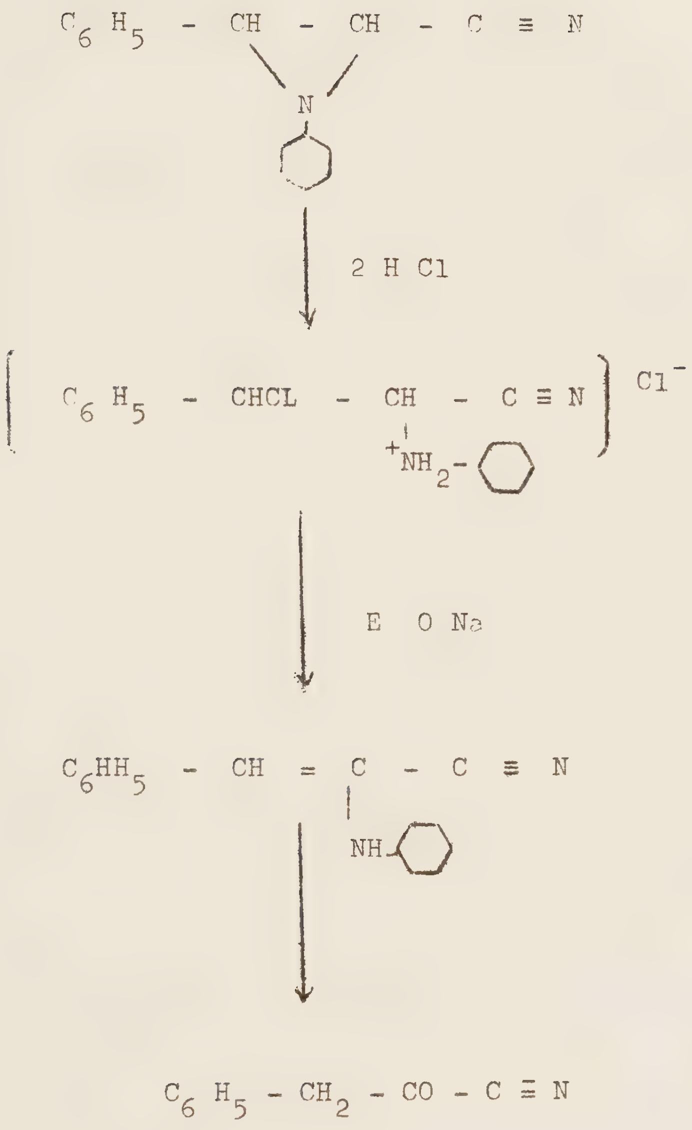
Les composés α -chlorés se distinguent de leurs isomères β en ce sens que les premiers libèrent l'iode de l'iodure de potassium en solution acétonique acide (27) et que les seconds sont sans action sur ce réactif.

C'est parce que ce test ainsi appliqué aux esters est resté négatif que WAGNER-JAUREGG a préféré les représenter par une formule où l'halogène est en β.

La validité de ce test avec les nitriles a été vérifiée dans des cas simples : nous avons constaté que le nitrile chloracétique libérait quantitativement l'iode de l'iodure de potassium en solution acétonique alors que le nitrile β-chloropiopionique reste sans action sur ce réactif.

Ce point établi, le test à l'iodure de potassium est resté négatif. On en conclut que l'halogène est en β et par suite la fonction amine en α . Nous avons apporté la démonstration directe de cette structure en faisant agir l'éthylate de sodium pour éliminer le chlore. Dans ces conditions, à partir du nitrile-3 cyclohexyl-1 phényl-2 éthyléne-imine, il se forme un composé huileux différent du nitrile initial. En d'autres termes, l'élimination de la molécule d'acide chlorhydrique ne referme pas le cycle que cette dernière avait ouvert en se fixant.

Le nouveau produit formé est très sensible à l'hydrolyse. Il se forme instantanément à froid du nitrile phénylpyruvique ce qui n'est pas compatible, en ce qui concerne tant la vitesse de l'hydrolyse que la nature du produit formé, qu'avec une structure α -aminée $\alpha\beta$-éthylénique. Ceci démontre définitivement par voie de conséquence, que le produit aminé chloré dont on est parti avant bien la structure supposée. Dès lors on peut formuler comme suit la réaction étudiée :



Le mécanisme proposé confirme les théories de CROMWELL et de H. MOUREU sur les cétones et les esters et rend compte de toutes les particularités observées :

1° - Les amines HN< se fixant sur le carbone β du nitrile α-bromé cinnamique-1, le composé d'addition 2 subit une série

de transformations aboutissant après départ et fixation d'un proton au dérivé α bromé β -aminé 3 non isolé.

$$C_6H_5 - \overset{+}{C}H - \underset{}{\overset{Br}{\overset{|}{C}}} - C = \underline{N}|^-$$

1

$$\downarrow \; HN\langle$$

$$C_6H_5 - \underset{\underset{/\;\backslash}{\overset{|}{{}^{+}NH}}}{CH} - C - C = \underline{N}|^-$$

2

$$\downarrow \; -H^+, +H^+$$

$$C_6H_5 - \underset{\underset{}{\overset{|}{N}}}{CH} - CHBr - C \equiv N$$

3

2° - Pour expliquer le passage de cet intermédiaire 3 à un nitrile α β -diaminé :

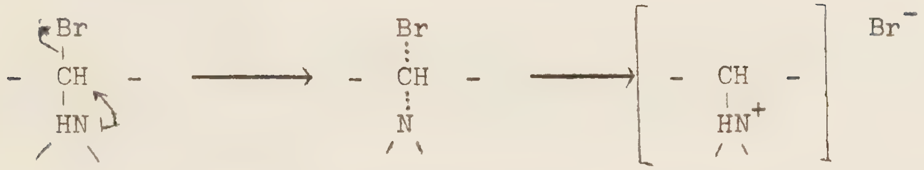
$$C_6H_5 - \underset{\overset{|}{N}}{CH} - \underset{\overset{|}{N}}{CH} - C \equiv N$$

4

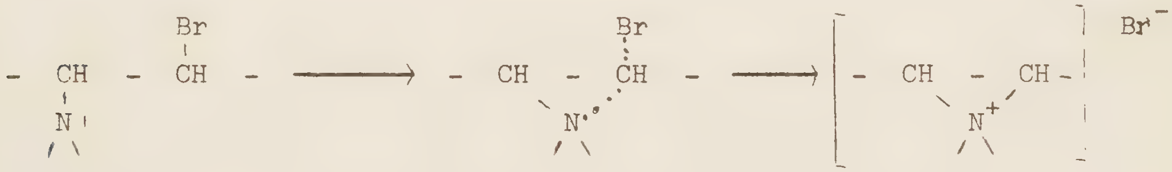
L'une des deux voies envisagées consistait en une substitution directe de l'atome de brome par un nouveau reste aminé.

Une telle substitution nucléophile n'intéresse absolument pas l'atome d'hydrogène lié à l'azote de l'amine substituante,

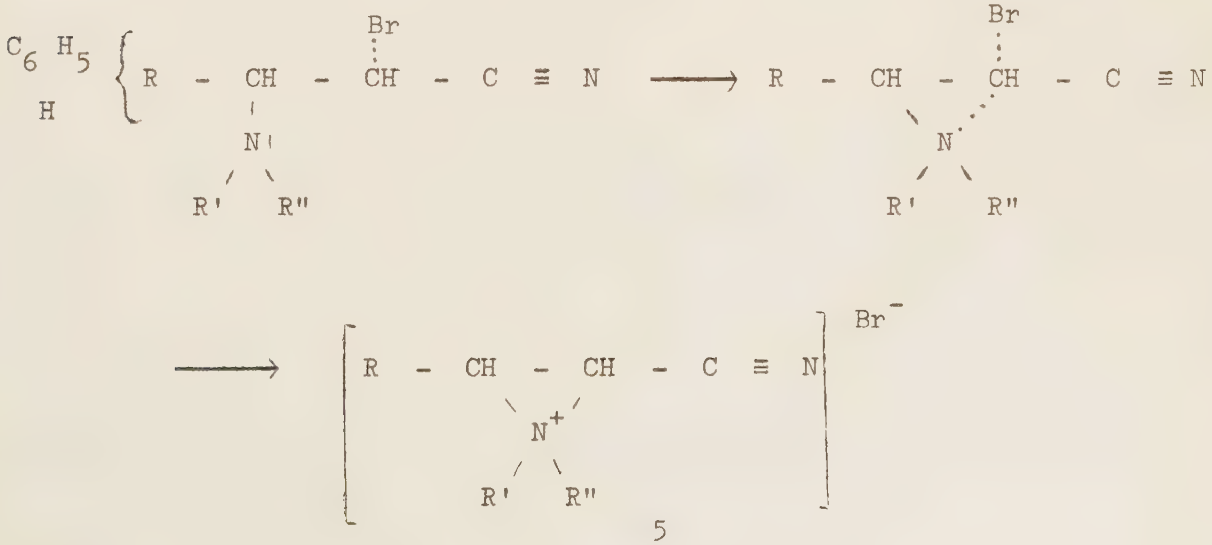
mais la paire d'électrons libres :



Par la suite, cette substitution nucléophile n'est pas particulière à ce type d'amine déterminée. De l'intervention de la paire d'électrons libres, portée par l'atome d'azote, résulte la formation de l'éthylène-immonium :

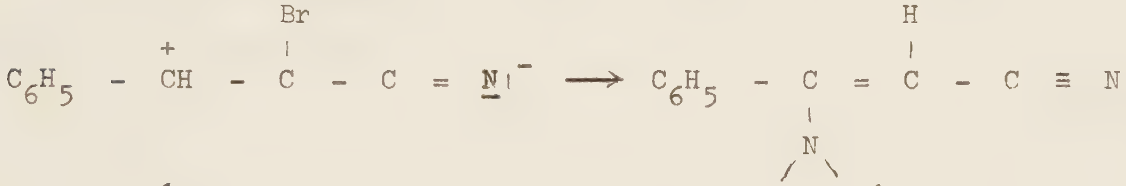


Dans le cas du nitrile cinnamique avec la pipéridine et de l'acrylonitrile avec les amines suivantes : diméthylamine, diéthylamine, morpholine et pipéridine, la voie d'accès à cet intermédiaire éthylène immonium se formule comme suit :



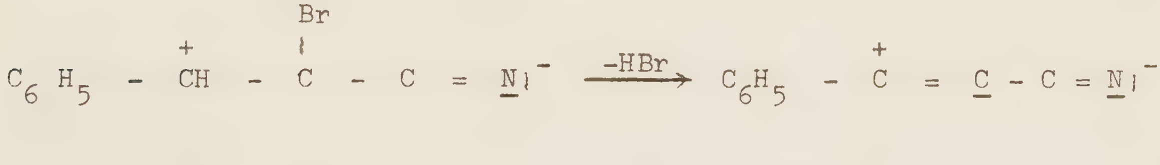
5

3° - Le nitrile cinnamique 1 avec la morpholine et la diéthylamine conduit à la formation d'un nitrile β -aminé α β -éthylénique 4.

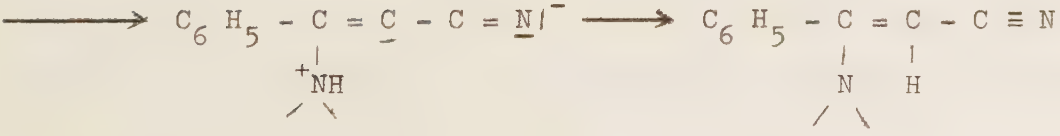


1 4

Dans ce cas, où il me semble y avoir un changement "d'aiguillage", il n'est pas interdit de penser que la fonction nitrile rende l'halogène situé en position α du groupement nitrile, plus mobile et de ce fait facilite l'arrachement d'une molécule d'acide bromhydrique ; laquelle est neutralisée par l'amine pour former un nitrile α β acétylénique 4. Ainsi on conçoit très bien la fixation directe en position β d'une molécule d'amine. Nous rejoignons ainsi la substitution nucléophile évoquée précédemment :



1 4



5 6

En conclusion, l'action des amines sur des dérivés halogénés -éthyléniques conduit à des dérivés différents et ainsi s'expliquent les diverses particularités des réactions évoquées.

Les mécanismes évoqués, en série cétonique par CROMWELL, en série ester par MOUREU et en série nitrile par nous , se rejoignent et se complètent.

PARTIE EXPERIMENTALE

L'acrylonitrile est commercialisé mais le cinnamonitrile a été préparé selon la méthode décrite par J. GHOSEZ (29)

1° - Préparation des nitriles α β-dibromés :

a) α β -dibromo - propionitrile :

$$CH_2Br - CHBr - C \equiv N$$

Dans un tricol de 500 ml muni d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome, on place 10,6 g d'acrylonitrile (0,2 mole) dissous dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. Par l'intermédiaire de l'ampoule à brome, on introduit 33,6 g de brome (0,42 atome-gramme, soit 11,4 ml excès de 5 % compris) en solution dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. La réaction a lieu à la température ordinaire. Quand toute la solution de brome a été ajoutée, on maintient l'agitation jusqu'à la décoloration presque totale du mélange. Le tétrachlorure de carbone et l'excès de

brome sont distillés à la pression ordinaire et le résidu est rectifié E_{15} = 90-91° Huile jaune clair pds : 40,9 g. Rdt 96 % n_d^{20} = 1,5451 (Litt (30) E_{22} = 106-107° n_d^{20} = 1,5452)

b) <u>αβ-dibromo β-phényl propionitrile</u>.

$$C_6H_5 - CH\,Br - CH\,Br - C \equiv N$$

Ce composé a été préparé selon la technique décrite par FIQUET (31) : action du brome sur le cinnamonitrile.

2° - <u>Préparation des α-bromo-cinnamonitriles Cis-trans</u>

$$C_6H_5 - CH = CBr - C \equiv N$$

a) <u>avec l'éthylate de sodium</u> :

20,2 g d' αβ-dibromeβ-phényl propionitrile (0,1 mole) sont ajoutés goutte à goutte dans une solution d'éthylate de sodium obtenue en dissolvant 2,3 g (0,1 atome-gramme) de sodium dans 45 ml d'alcool absolu. Un précipité blanc de bromure de sodium se forme après un chauffage de une demi-heure.

On chasse la presque totalité de l'alcool sous pression réduite et on reprend par l'eau. Le bromure de sodium se dissout et l'huile qui s'est séparée est extraite à l'éther. La phase éthérée est lavée et séchée ; puis l'éther est chassé. L'huile résiduelle est soumise à une première rectification : sous 12 mm : il passe des têtes avant 135° et on recueille la fraction 135°-155° (rendement 85%). Cette fraction est soumise à 7 rectifications. On recueille deux nouvelles fractions :

a) E_9 = 138-140° n_d^{19} = 1,61984 Rdt 60 % (Litt. (32) n_d^{19} = 1,61982 : Isomère Cis).

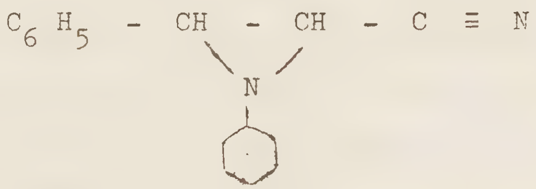
b) E_{12} = 148-150° n_d^{23} = 1,62525 Rdt 40 % (Litt. (32) E_{12} = 149-150° F = 33° $n_d^{58,5}$ = 1,60386 : isomère trans).

b) avec la pipéridine :

A 20,2 g d'$\alpha\beta$-dibrome β-phényl propionitrile (0,1 mole) dissous dans 400 ml d'éthanol absolu, on ajoute 8,5 g (0,1 mole) de pipéridine. La précipitation du bromhydrate commence immédiatement Après 4 heures de chauffage à la température d'ébullition de l'éthanol on reprend par l'eau. Le bromhydrate de pipéridine se dissout. La phase aqueuse est extraite à l'éther. L'éther d'extraction est lavé à l'acide sulfurique dilué, puis à l'eau, séché et chassé. L'huile résiduelle (Rdt 80 %)est soumise au même fractionnement que dans le cas précédent. L'isomère trans prédomine : 60 % et 40 % d'isomère cis.

3° - Action d'une amine primaire : la cyclohexylamine

a) Préparation du cyclohexyl-1 phényl-2 éthylène imine carbo-nitrile-3 :



A 10,4 g. (0,05 mole) d'α-bromo-β phényl propionitrile cis ou trans, on ajoute sans refroidir et en une seule fois 9,9 g (0,10 mole) de cyclohexylamine pure sans solvant. Après un mois de réaction on ajoute 200 ml d'eau au brai cristallin formé, et on extrait par de l'éther. Dans la phase aqueuse on dose le brome (99 %) L'élimination de cet halogène n'est quantitative que pour ce temps de réaction.

La phase éthérée, distillée sous pression réduite, après

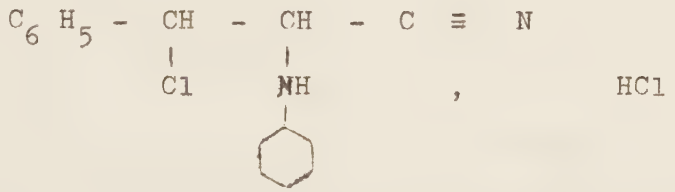
dessication sur sulfate de sodium anhydre, laisse un résidu cristallin fondant après recristallisation dans de l'éther de pétrole à 114°.

Poids : 11,2 g. (Rdt 99 %)

<u>Analyse calculée</u> pour $C_{15} H_{18} N_2$ = 226,310 :

C % 79,60	H % 8,02	N % 12,38
<u>Trouvée</u> :		
79,76	8,06	12,41

b) <u>Action de l'acide chlorhydrique anhydre : obtention du chlorhydrate de l' α -cyclohexylamine β chloro β -phényl - propionitrile</u> :



2,3 g de dérivé de l'éthyléne-imine précédemment préparé sont dissous dans de l'éther anhydre, la solution formée est refroidie à 0° et on y fait passer un courant d'acide chlorhydrique anhydre. Il se produit dès le début de l'opération , un louche qui va en s'épaississant jusqu'à précipitation d'une gomme. On suspend le passage du courant gazeux et fait cristalliser la gomme par frottement au moyen d'un agitateur. On poursuit alors l'action de l'acide chlorhydrique jusqu'à saturation et abandonne ensuite 12 heures en glacière.

3 g de cristaux sont isolés par filtration et le produit est purifié par recristallisation dans le tétrahydrofuranne.

Poids : 2,6 g Rdt 88 % F = 147°

<u>Analyse calculée</u> pour $C_{15} H_{20} Cl_2$ = 299,240				
	C % 60,21	H % 6,74	N % 9,35	Cl % 23,70
<u>Analyse trouvée</u>	59,97	6,71	9,41	23,65

1° - Action des amines secondaires : diméthylamine, diéthylamine, pipéridine et morpholine :

- A - Sur l'$\alpha\beta$-dibromo propionitrile :

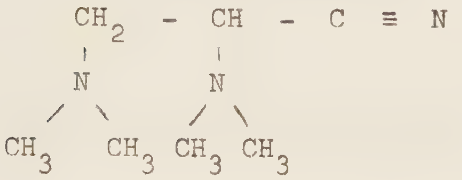
$$CH_2Br - CHBr - C \equiv N$$

On ajoute à 10,6 g d'$\alpha\beta$-dibromo propionitrile (0,05 mole) une solution de 0,20 mole de l'amine étudiée dans 20 ml d'éthanol absolu. L'introduction se fait goutte à goutte à la température ambiante. Un léger échauffement se manifeste en général, la température de la masse réactionnelle dans un ballon pouvant dépasser 30°. Dans certains cas il est nécessaire de chauffer. Les temps de contact dépendent de l'amine utilisée. En fin de réaction, il s'est en général formé un abondant précipité cristallin constitué par un mélange de diamino-propionitrile et de bromhydrate de la base.

- Le traitement consiste à reprendre le contenu du ballon simultanément par de l'eau et de l'éther : le bromhydrate de la base passe en phase aqueuse, les composés organiques en phase éthérée. Celle-ci est lavée à diverses reprises avec de l'acide sulfurique N : les composés diaminés passent seuls en phase acide. On termine par l'addition d'une solution de carbonate de sodium jusqu'à ce que le milieu soit franchement alcalin ; si l'$\alpha\beta$-diamino- propionitrile formé est cristallisé, on le filtre, le lave à l'eau et le sèche. Dans le cas où une huile se dépose, celle-ci est reprise par de l'éther : l'éther est séché et chassé.

On dose dans les premières eaux-mères aqueuses, les ions Br^-, sur une portion aliquote, ce qui donne le taux de transformation du nitrile $\alpha\beta$-dibromé .

a) αβ-bis (diméthylamino) propionitrile :



- Durée de réaction 8 jours à 15-18°.
Br^- = 85°. Le produit pur obtenu (5,9g. Rdt = 82 %) est un liquide E_9 = 86-87°.

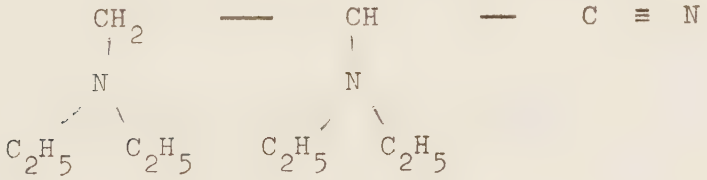
Analyse calculée pour $C_7 H_{15} N_3$ = 141,214

	C %	H %	N %
	59,54	10,71	29,76
Trouvée :	59,30	10,80	29,98

Chlorhydrate : F = 158°

Dosage de Cl^- par CHARPENTIER-VOLHARD Calculé : 33,11 %
Trouvé : 33,15 %

b) αβ-bis (diéthylamino) propionitrile :



- Durée de réaction : 2 jours à 17-20°
Br^- = 90°. Le produit pur obtenu (8,68 g. Rdt 88 %) est un liquide sensible à la lumière E_{20} = 114-115°

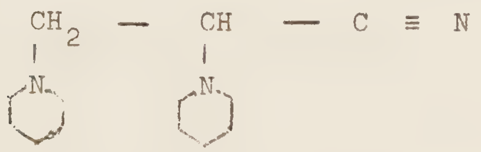
Analyse calculée pour $C_{11} H_{23} N_3$ = 197,318

	C %	H %	N %
	66,96	11,75	21,30
Trouvée :	66,99	11,56	21,15

Chlorhydrate: s'oxyde à l'air et se décompose sous l'action de la chaleur.

Dosage de Cl^- par CHARPENTIER-VOLHARD   Calculé : 34,69 %
Trouvé : 33,01 %

C) αβ -dipipéridino propionitrile :



La réaction est conduite pendant 12 à 15 heures à la température ambiante. Br^- = 90 %. Le produit pur obtenu (9,40 g. Rdt 85 %) est recristallisé dans l'alcool isopropylique et fond à 80-81° au bain d'acide.

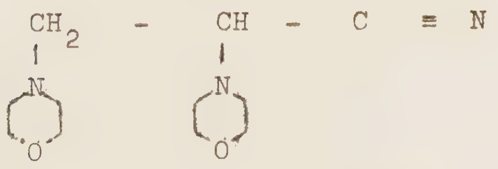
Analyse calculée pour $C_{13}H_{23}N_3$ = 221,338

	C % 70,55	H % 10,47	N % 18,99
Trouvée :	69,85	10,50	18,96

Chlorhydrate : composé instable.

Dosage de Cl^- par CHARPENTIER-VOLHARD Calculé : 24,80
Trouvé : 24,85

d) αβ -dimorpholino propionitrile :



Ici, on laisse 12 à 15 heures à la température ambiante et on chauffe pour terminer la réaction 3 heures à 70°. Br^- = 80 %.

Le produit pur obtenu (8,8 g. Rdt 78 %) est recristallisé dans l'éthanol à 95° et fond à 168° au bloc maquenne.

Analyse calculée pour $C_{11} H_{19} O_2 N_3$ = 225,286

	C %	H %	N %
	58,64	8,50	18,65
Trouvée :	58,61	8,49	18,82

Chlorhydrate : F = 104°

Dosage de Cl^- par CHARPENTIER-VOLHARD Calculé : 23,82 %

Trouvé : 24,00 %

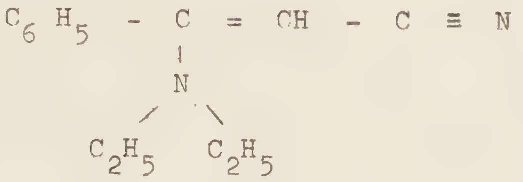
B - Sur les α -bromo cinnamonitriles 1 et sur l'αβ -dibromo β-phényl propionitrile 2.

C_6H_5 - CH = CBr - C ≡ N C_6H_5 CHBr - CHBr - C ≡ N

1   2

A une dissolution de 0,1 mole d'α -bromo-cinnamonitrile 1 ou de 0,1 mole d'αβ -dibromo β -phényl propionitrile 2 dans 100 ml d'éthanol absolu, on ajoute une solution de 0,3 mole ou de 0,4 mole d'amine selon le nitrile utilisé, dans 100 ml d'éthanol anhydre. On note une sensible élévation de température. Après ébullition au relfux pendant un temps variable, on chasse l'alcool sous pression réduite. On reprend par l'éther et lave à l'eau pour éliminer l'amine qui n'a pas réagi, puis on extrait la solution éthérée par 300 ml d'acide sulfurique N. Le composé mono aminé ou diaminé passe en phase aqueuse, le nitrile bromé, qui n'a pas réagi restant en phase éthérée. La phase aqueuse est rendue franchement alcaline : le composé aminé précipite. On le filtre et le claince à l'eau distillée jusqu'à disparition des ions SO_4^{--}. Après séchage, on recristallise le composé obtenu, dans un selvant approprié.

a) β -diéthylamino cinnamonitrile :



Temps de réaction 4 heures au reflux . Br^- = 95 %. Le produit pur distille E_{15} = 190-220° et recristallise en paillettes incolores dans le cyclohexane F = 70°.

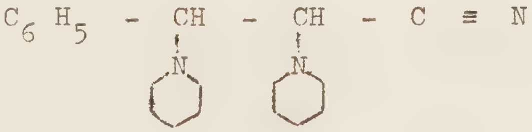
Analyse calculée pour $C_{13}H_{16}N_2$ = 200,274

	C % 77,95	H % 8,05	N % 13,99
Trouvée :	78,25	8,13	14,06

Chlorhydrate : produit très hygroscopique F = 85°

Dosage de Cl^- selon CHARPENTIER-VOLHARD Calculé : 15,01 %
Trouvé : 14,91 %

b) αβ -dipipéridino β phényl propionitrile :



Temps de réaction avec 1 : 10 heures de reflux

Temps de réaction avec 2 : 5 heures de reflux.

Dosage de Br^- = 90 %. Le produit recristallise dans le méthanol

1 Pds : 5 g. Rdt : 17 %

2 Pds : 7,4g Rdt : 25 %

F de 1 et de 2 : 139-140° au bloc maquenne.

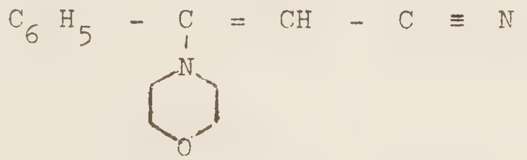
Analyse calculée pour $C_{19}H_{27}N_3$ = 297,430

C %	76,73	H %	9,15	N %	14,13
Trouvée :	76,67		9,26		14,57

<u>Chlorhydrate</u> : $C_{19}H_{30}N_3Cl_3$ F = 180°

Dosage de Cl^- selon CHARPENTIER-VOLHARD Calculé : 25,03 %
Trouvé : 24,82 %

c) <u>β morpholino cinnamonitrile</u> :



Temps de réaction de 1 et de 2 : 5 heures au reflux.
Dosage de Br^- = 90 % . Le produit pur recristallise dans l'éthanol.
avec 1 : Poids 8,6 g. Rdt : 40 %
avec 2 : Poids 4,3 g. Rdt : 20 %.
F de 1 et de 2 = 102° (Kofler).

Analyse calculée pour $C_{13}H_{14}ON_2$ = 214,258.

C %	72,89	H %	6,58	N %	13,08
Trouvée :	72,73		6,66		12,84

<u>Chlorhydrate</u> : $C_{13}H_{16}Cl_2ON_2$ F = 125°

Dosage de Cl^- selon CHARPENTIER VOLHARD Calculé : 24,71 %
Trouvé : 23,07 %

T R O I S I E M E   P A R T I E

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

HYDROGENATION DES NITRILES $\alpha \beta$ - DIAMINES.

CHAPITRE I

Réduction des nitriles $\alpha\ \beta$ -diaminés par l'hydrure d'aluminium et de lithium.

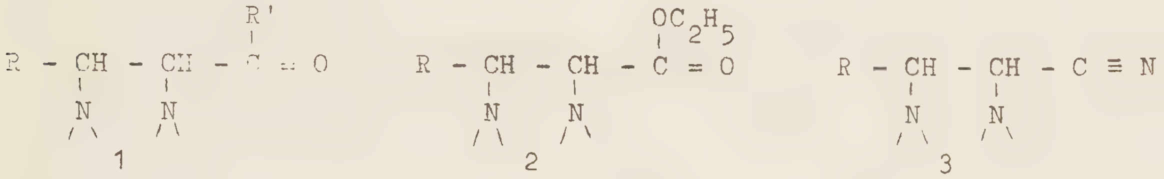
On ne connait guère de réactifs qui aient eu, en synthèse organique, un succès d'application aussi rapide et aussi étendu que les hydrures mixtes. (33-34).

L'hydrure d'aluminium et de lithium ($Li\ Al\ H_4$) proposé par NISTROM et BROWN (35) a déjà donné lieu à de nombreux travaux. Aucun hydrure simple ne saurait rivaliser avec ce réactif qui assure, incontestablement, des résultats nouveaux. L'emploi de l'hydrure d'aluminium-lithium a notamment modifié l'ordre classique de réduction des groupes fonctionnels. Il peut devenir plus facile d'hydrogénér des dérivés du type carboxyle que des dérivés nitrés aromatiques et des doubles liaisons. En émulsion dans l'éther, l'hydrure d'aluminium-lithium réduit les composés carboxylés, les esters et les dérivés nitrés ; dans des conditions ménagées, il n'attaque pas la fonction nitrée. Les fonctions qui résistent à l'hydrure d'aluminium-lithium dans les conditions usuelles sont hydrogénées en forçant la réaction par un chauffage prolongé.

Par le jeu d'un complexe intermédiaire, l'hydrure d'aluminium-lithium livre huit atomes d'hydrogène. Il est intéressant d'observer que l'influence de l'encombrement stérique est souvent négligeable.

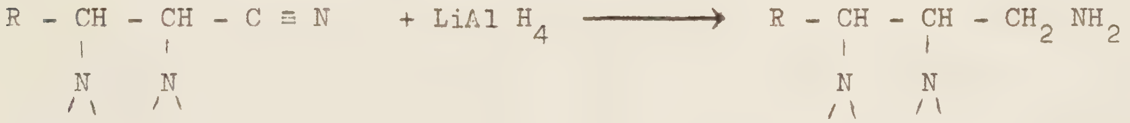
L'hydrure d'aluminium-lithium étant le meilleur agent d'hydrogénation expérimenté par CROMWELL en 1950 sur des cétones $\alpha\ \beta$ -diaminées 1 et par LERAT en 1963 sur des esters $\alpha\beta$ -diaminés 2 cela nous a incité à

extrapoler ce mode de réduction à nos nitriles α β-diaminés de même structure hydrocarbonée 3.

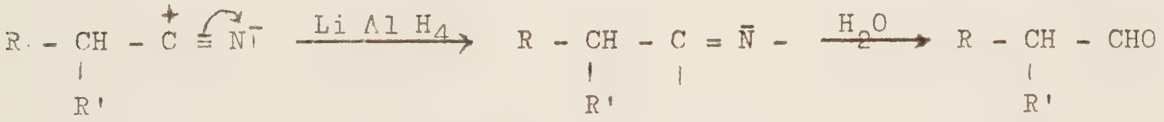


Les liaisons simples carbone-azote ne sont généralement par hydrogénolysées par les hydrures mixtes. La triple liaison carbone-azote est saturée avec formation de l'amine correspondante.

La réduction des nitriles aliphatiques ou aromatiques en amines primaires s'effectue d'une manière satisfaisante :



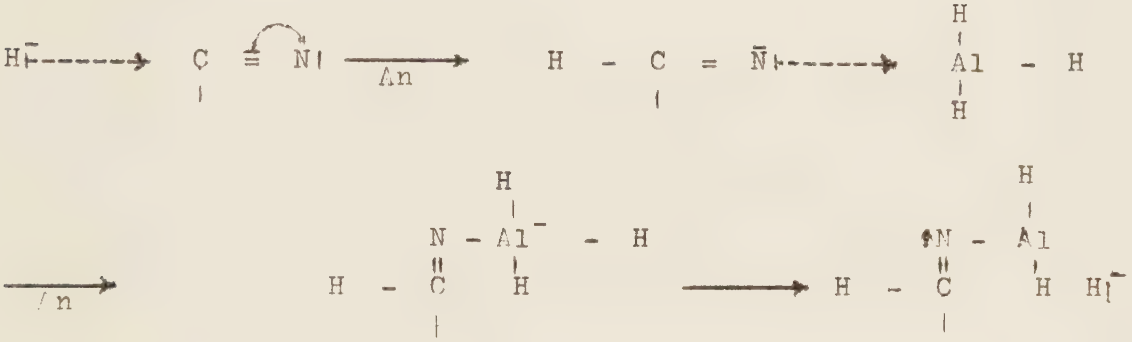
Il est possible en opérant dans des conditions ménagées, den'atteindre qu'une seule liaison des nitriles. L'imine intermédiaire est ensuite hydrolysée en aldéhyde :



Les triples liaisons C ≡ N donnent lieu à des additions nucléophiles au même titre que les doubles liaisons C = O. Ces additions nucléophiles ne sont pas uniquement provoquées par des carbanions. Plusisuers transformations comportent l'attaque par un ion hydrure H^-. On admet que la réduction des fonctions nitriles par l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium résulte d'une attaque nucléophile du groupe C ≡ N par un ion H^- issu de l'équilibre :

$$Li\,Al\,H_4 \rightleftharpoons Al\,H_3 \quad H|^- \quad Li^+$$

suivie de la fixation de AlH_3



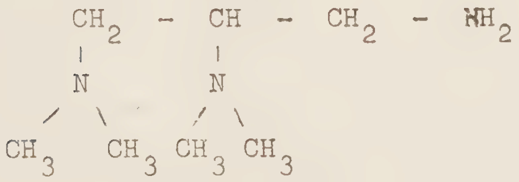
Le complexe formé continuera ensuite à libérer les trois hydrogènes restant selon un processus analogue. Dans ces diverses transformations, l'intervention des ions hydrures isolés ne doit être considérée que comme une représentation simplifiée. Bien souvent le transfert de ces ions semble se produire par un mécanisme concerté.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire général.

Dans un tricol de 1000 ml, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et l'ensemble étant protégé de l'humidité par des gardes à chlorure de calcium, on place 0,15 mole d'hydrure de lithium-aluminium (5,7 g.) en émulsion dans 300 ml d'éther sulfurique anhydre. On introduit goutte à goutte 0,1 mole de nitrile α β-diaminé en solution dans de l'éther sulfurique anhydre ou dans du benzène anhydre. L'addition a lieu lentement sous agitation, à la température ambiante. Quand tout est ajouté, on place l'ensemble au reflux pendant un temps variable. Après refroidissement on introduit goutte à goutte de l'eau jusqu'à ce que la solution devienne blanche. On filtre puis on élimine l'éther sous pression réduite et on rectifie le résidu.

a) α β (bis diméthylamino)-propylamine :

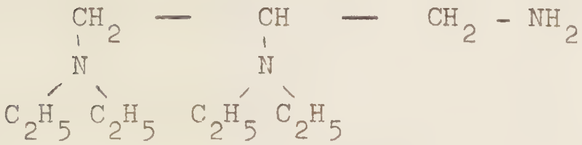


Reflux 5 heures - Huile jaune clair. E_9 = 86° poids : 13 g.
Rdt : 89,6 %.

Analyse calculée pour $C_7H_{19}N_3$ = 145,246

	C %		H %		N %	
Calculée		57,90		13,19		28,94
Trouvée :		57,87		13,20		28,95

b) (bis-diéthylamino) propylamine :



Reflux 5 heures liquide jaunâtre E_1 = 84° Poids : 19,09 g.
Rdt : 95 %.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{27}N_3$ = 201,350

	C %	65,63	H %	13,52	N %	20,88
Trouvée :		65,60		13,32		20,99

C) dipipéridinopropylamine :

Reflux 4heures - liquide incolore E_1 = 145° Poids : 20,70 g.
Rdt : 92 %.

Analyse calculée pour $C_{13}H_{27}N_3$ = 225,370

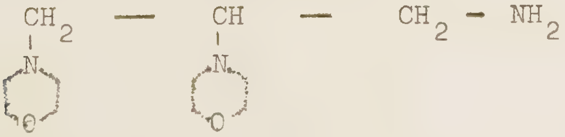
	C %	69,27	H %	12,08	N %	18,64
Trouvée :		69,37		12,20		18,35

Chlorhydrate : $C_{13}H_{30}N_3Cl_3$ poudre blanche F = 254° en se sublimant.

Cl % par CHARPENTIER - VOHLARD : 32,5 %

Trouvé : 33,06 %

d) dimorpholinopropylamine :



Reflux : 20 heures - huile jaune clair E_1 = 133°, Poids 20,6 g.
Rdt : 90 %.

Analyse calculée pour $C_{11}H_{23}N_3O_2$ = 229,318

	C % 57,61	H %	10,11	N %	18,33	O %	13,96
Trouvée:	57,86		9,94		18,20		13,82

<u>Chlorhydrate</u> : $C_{11}H_{26}N_3O_2Cl_3$ - poudre blanche F = 265°

Cl % par CHARPENTIER-VOHLARD : 32,12 %
Trouvé: : 33,16 %

e) α,β-dipipéridino β-phényl propylamine :

Reflux 4 heures - huile jaune clair. E_{20} = 225° - 226°

Poids : 25,63 g. Rdt : 85 %

Analyse calculée pour $C_{19}H_{31}N_3$ = 301,462

C %	75,68	H %	10,36	N %	13,94
Trouvée :	75,50		10,28		13,97

<u>Chlorhydrate</u> : $C_{19}H_{34}N_3Cl_3$ F = 198°

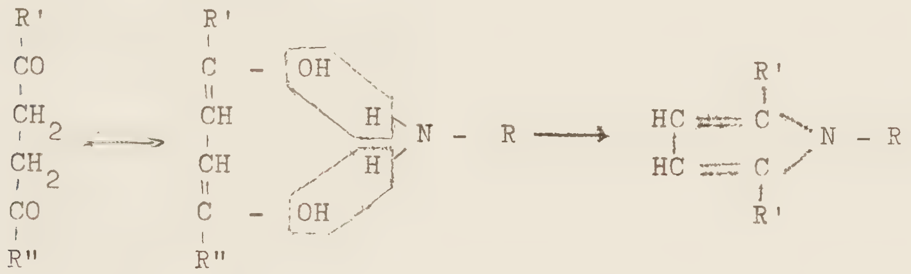
Cl % par CHARPENTIER - VOHLARD : 25,88
Trouvé : 25,70

-=-=-=-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E   II

SYNTHESE DE QUELQUES PYRROLES N-SUBSTITUES.

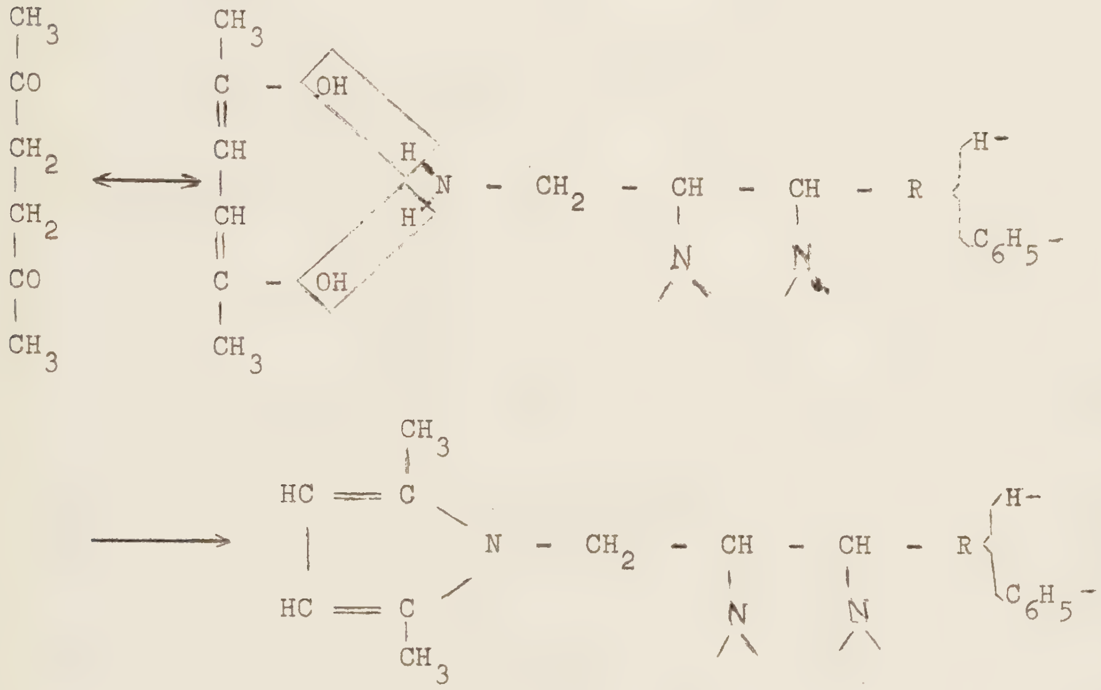
La réaction dite de KNORR et PAAL, consiste à condenser une amine primaire avec une γ -dicétone dans des proportions équimolaires, avec élimination d'eau, et formation d'un pyrrole 1-2-5 trisubstitué (36). Cette réaction :



particulièrement simple, a été fréquemment utilisée au cours de ces dernières années pour la préparation de pyrroles polysubstitués doués de propriétés chimiques ou pharmacodynamiques intéressantes (37) ; citons en particulier, la condensation de la phénacylacétone avec l'o-aminophénol en un N-hydroxyphénylpyrrole dont l'éther β diéthylaminoéthylique possède une activité spasmolytique, in vitro plusieurs dizaines de fois supérieure à celle de la papavérine (38).

D'un point de vue purement chimique, la réaction de KNORR et PAAL permet d'obtenir des composés qui présentent dans leur molécule le noyau pyrrole relié à divers radicaux faisant de ces corps d'excellents objets pour des études de réactivité comparée.

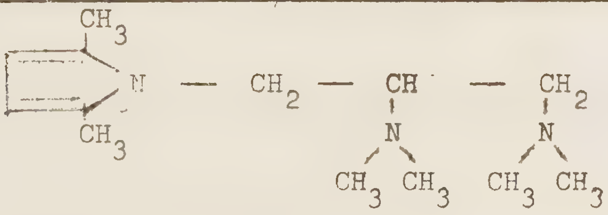
Dans ce chapitre, nous examinerons la condensation de quelques amines primaires résultant des réductions précédemment étudiées, avec l'acétonylacétone :



- PARTIE EXPERIMENTALE -

On chauffe pendant 4 heures au reflux un mélange de 0,01 mole d'amine et 0,01 mole (+ excès de 10 %) d'acétonylacétone et le produit de la réaction est fractionné par distillation sous pression réduite : on obtient une huile que l'on rectifie.

a) diméthyl-2-5 (α/β-bis diméthylamino propyl) -1 pyrrole :

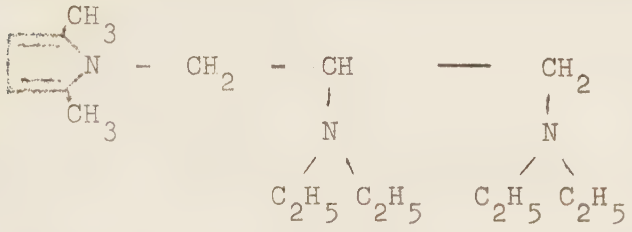


Huile jaune clair .. E_{20} = 151° Poids 2,05 g. Rdt : 93 %

Analyse calculée pour $C_{13}H_{25}N_3$ = 223,354

	C %	H %	N %
Calculée	69,92	11,28	18,82
Trouvée :	69,95	11,19	18,91

b) diméthyl -2-5 (α β bis diéthylaminopropyl) 1 pyrrole .

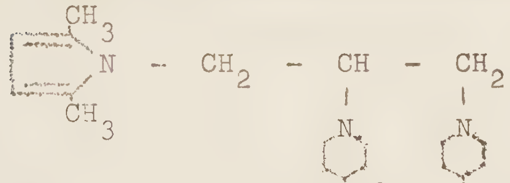


Huile jaune clair E_{20} = 170° Poids 2,75 g. Rdt98 %

Analyse calculée pour $C_{17}H_{33}N_3$ = 279,458

	C %	H %	N %
Calculée	73,08	11,90	15,04
Trouvée	73,14	11,90	15,00

c) diméthyl -2-5 (αβ-dipipéridinopropyl-)-1 pyrrole .

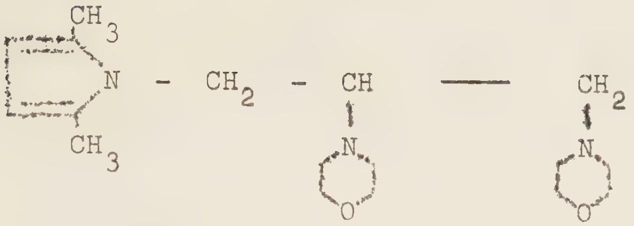


Huile jaune clair E_{25} = 228° qui cristallise dans l'éthanol F = 95°
Poids 2,90 g. Rdt : 96 %.

Analyse calculée pour $C_{19}H_{33}N_3$ = 303,478

	C %	H %	N %
Calculée	75,18	10,96	13,84
Trouvée :	75,02	10,77	13,96

d) diméthyl-2-5 (αβ-dimorpholinopropyl)-1 pyrrole :

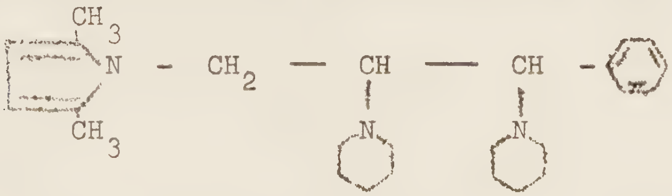


Huile jaune clair . E_{17} = 241° qui recristallise dans l'éther de pétrole (35°-65°) F = 81° poids 2,70 g. Rdt : 88 %

Analyse calculée pour $C_{17} H_{29} N_3 O_2$ = 307,426

	C %		H %		N %	
		66,42		9,51		13,67
Trouvée :		66,56		9,42		13,60

e) <u>diméthyl-2-5 (α β -dipipéridino β -phényl propyl)1 pyrrole</u> :



Huile jaune clair E_1 = 200-205° qui recristallise dans l'éthanol à 95° F = 108° poids : 3,61 g. Rdt : 95 %

Analyse calculée pour $C_{25} H_{38} N_3$ = 380,578

	C %		H %		N %	
		78,89		10,06		11,04
Trouvée :		79,02		9,90		11,20

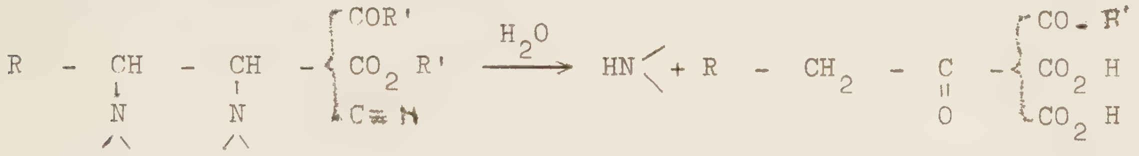
-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Q U A T R I E M E   P A R T I E

ETUDE COMPARATIVE DE L'HYDROLYSE DES DERIVES $\alpha\beta$-DIAMINES DES SERIES CETONES - ESTERS - ALCOOLS - NITRILES ET AMINES.

ETUDE COMPARATIVE DES HYDROLYSES DES DERIVES $\alpha\beta$-DIAMINES.

Pour fixer la structure des composés $\alpha\beta$-diaminés précédemment obtenus, une étude détaillée de l'action hydrolysante a été entreprise. Diverses particularités sont apparues, mais le fait saillant en est l'obtention d'un groupe cétonique en position α du même squelette carboné :



1 2

Nous avons poursuivi l'étude de ces réactions avec comme objectif précis, leur généralisation, non seulement en vue de doter la chimie d'une nouvelle méthode d'obtention de composés α-cétoniques 2, mais aussi en raison des analogies tout au moins formelles, qui existent entre nos procédés et certains modes de formation de ces dérivés, soit dans l'organisme, soit au moyen de méthodes qui font intervenir la matière vivante. Ainsi, l'acide pyruvique lui-même, le plus simple des acides α-cétoniques, dont il est superflu de rappeler le rôle dans le métabolisme des glucides et la fermentation des sucres, lequel est responsable des syndromes se trouvant sous la dépendance d'une surintoxication alcoolique (39), a été obtenu, par voie biochimique à partir de l'alanine :

$$CH_3 - \underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH} - CO_2H \xrightarrow[-\ NH_3]{+\ O} CH_3\,CO - CO_2H$$

Les acides phénylpyruviques et p-hydroxyphényl-pyruvique apparaissent comme produits de transformation anormaux dans l'urine de certains malades, par suite d'une incapacité fonctionnelle ou d'un blocage d'une fonction, vraisemblablement enzymatique ; ces deux acides ont comme précurseur plus ou moins lointain le 1-phénylalanine, dont le sort normal est de se transformer en tyrosine dont l'organisme a besoin. Que cette transformation soit bloquée, comme c'est le cas chez certains déficients mentaux atteints de la maladie de FOLLIG, et la 1-phénylamine s'accumule dans le sang et le liquide céphalorachidien, puis finit par s'éliminer par désamination oxydante au niveau du rein sous forme d'acide phénylpyruvique, d'où le nom d'oligophrénie phénylpyruvique qui est donné à cette maladie, aujourd'hui bien caractéristique. Mais que ce soit au contraire, le passage de l'acide p-hydroxyphénylpyruvique à l'acide dihydroxy-2-5 phénylpyruvique qui soit entravé, et c'est le premier de ces deux composés qui s'élimine dans les urines : c'est la tyranose (40-41). Le tableau suivant, simplifié par rapport à celui que donnent PETERS et VAN SLYKE (42) résume ces transformations pleines d'intérêt :

$$C_6H_5 - CH_2 - \underset{NH_2}{CH} - CO_2H \xrightarrow{A} OH - C_6H_4 - CH_2 - \underset{NH_2}{CH} - CO_2H$$

phénylalanine → tyrosine

phénylalanine $\downarrow$ $+ O$, $- NH_3$

$$C_6H_5 - CH_2 - CO - CO_2H$$

acide phénylpyruvique

tyrosine $\downarrow$ $+ O$, $- NH_3$

$$HO - C_6H_4 - CH_2 - CO - CO_2H$$

acide p-hydroxyphénylpyruvique

$\downarrow$ $+ O$ ---------- B

<u>Blocages</u>

En A : Oligophrénie phénylpyruvique $(HO)_2 - C_6H_3 - CH_2 - CO - CO_2H$

En B : tyrosinose acide dihydroxy-2-5 phényl-pyruvique

Du point de vue biochimique, la formation des acides pyruvique, phénylpyruvique et p-hydroxyphényl-pyruvique à partir de l'alanine, de la phénylalanine et de la tyrosine implique une désamination et une oxydation simultanée.

L'analogie avec nos réactions réside dans le fait que les cétones les esters et nos nitriles $\alpha\beta$-diaminés 1 sont avant tout des corps aminés en α et que la seconde substitution en β, élève par avance d'une unité le degré d'oxydation de la molécule. L'hydrolyse acide désamine le composé ainsi préalablement "oxydé" et le processus purement chimique apparaît alors comme assez voisin du processus biochimique.

On notera quelques particularités :

1°/ L'hydrolyse des dérivés cétoniques $\alpha\beta$-diaminés ne donne qu'accessoirement la dicétone α correspondante :

$$R - CH_2 - CO - CO - R'$$

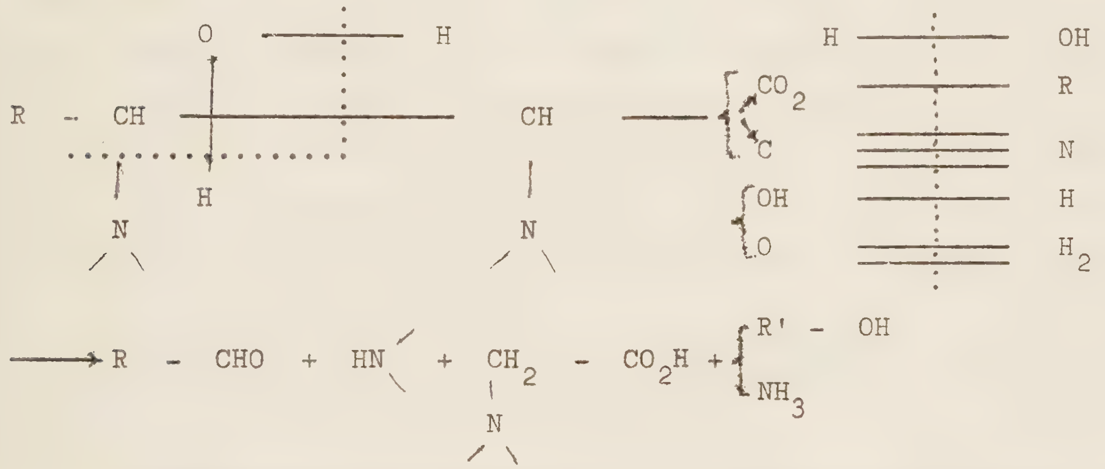
2°/ L'hydrolyse par l'acide sulfurique 2 N à l'ébullition a dû être abandonnée dans le cas de l'ester et du nitrile acrylique, le composé diaminé lui résistant. Ainsi l'acide pyruvique n'a été obtenu qu'en traitant plutôt violemment l'$\alpha\beta$ diamino propionate d'éthyl ou l'$\alpha\beta$-diaminopropionitrile par le sulfate acide de potassium et chauffant à feu nu.

L'hydrolyse acide des esters $\alpha\beta$-diaminés de H. MOUREU et de ses collaborateurs ainsi que celles de nos nitriles $\alpha\beta$-diaminés conduit aux acides α-cétoniques avec un bon rendement.

$$\underset{\substack{| \\ N \\ / \ \backslash}}{R - CH} - \underset{\substack{| \\ N \\ / \ \backslash}}{CH} - \left\{\begin{array}{l} CO_2R' \\ \\ C \equiv N \end{array}\right. \xrightarrow{H_2O} 2\ HN\!\!\begin{array}{l}/ \\ \backslash\end{array} + \left\{\begin{array}{l} R' - OH \\ \\ NH_3 \end{array}\right. + R - CH_2\text{-}CO\text{-}CO_2H$$

L'hydrolyse est d'ailleurs lente puisqu'elle requiert trois à quatre heures dans l'acide sulfurique 2 N à l'ébullition. Ceci doit être considéré comme un argument en faveur de la structure α,β , car il est connu que l'enchainement α , α : N - C - N , est très sensible à l'hydrolyse.

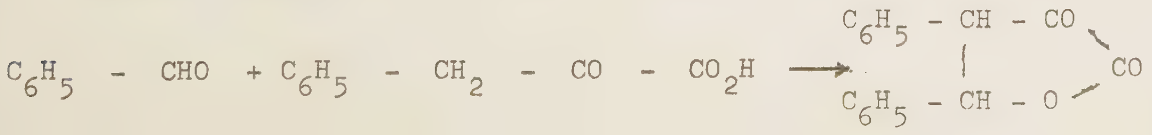
Cependant la réaction d'hydrolyse est accompagnée d'une réaction accessoire de scission, au niveau de la liaison qui unit les carbones α , β :



L'identification des produits de la réaction : amine libre, aldéhyde R - CHO et acide aminoacétique >N - CH_2 - CO_2H, doit être considérée comme une preuve supplémentaire de la structure α,β des dérivés aminés.

Dans la série cinnamique, qui a été étudiée en détail, la réaction se complique encore : il a été possible de mettre en évidence la présence de nitrile phényl-pyruvique C_6H_5 - CH_2 - CO - C ≡ N, résultant d'une hydrolyse partielle du nitrile dipipéridiné qui élimine les groupements aminés sans toucher à la fonction nitrile.

De plus lorsqu'on procède à cette hydrolyse sans précautions spéciales au reflux, le benzaldéhyde formé réagit partiellement sur l'acide phénylpyruvique, en donnant l'oxolactone de l'hydroxy-4 céto-2 diphényl-3-4 butanoïque fondant à 216° que l'on recueille dans l'insoluble à chaud :



On évite sa formation en éliminant le benzaldéhyde, au fur et à mesure que celui-ci prend naissance par entrainement à la vapeur.

En outre, les eaux-mères dans lesquelles on recueille l'acide phénylpyruvique semblent contenir un corps possédant deux groupes OH en α : traitées selon FIEGL (43) par l'acide périodique, elles libèrent un corps aldéhydique (formol, acide glyoxylique ?) qui fait virer au violet la fushine décolorée par l'anhydride sulfureux. IL faut évidemment penser à l'acide phénylglycérique, qui, cependant, n'a pu être isolé sous aucune de ses deux formes connues. Il a été vérifié que l'acide phénylpyruvique ne donne pas la réaction, alors qu'elle est positive avec chacun des deux isomères de l'acide phénylglycérique (F = 126° et F = 141°) préparés spécialement.

En résumé, l'hydrolyse de l'$\alpha\beta$ -dipipéridino β-phényl propionitrile est très complexe, et donne 6 produits identifiés.

L'hydrolyse acide des dérivés $\alpha\beta$ -diaminés connaît cependant des limites : les alcools $\alpha\beta$-diaminés R - CH(N<) - CH(N<) - CH_2OH et les amines $\alpha\beta$ -diaminées R - CH(N<) - CH(N<) CH_2 NH_2 ne donnent pas d'alcools α cétoniques ni d'amines α -cétoniques. Il se produit une décomposition partielle avec récupération d'une certaine proportion de dérivés de départ.

Les deux tableaux suivants résument les différentes opérations effectuées (en moyenne 5 opérations par agents hydrolysants).

a) Avec les alcools α β-diaminés :

AGENTS HYDROLYSANTS	CONCENTRATIONS	TEMPS DE REACTION.	PRODUIT RESULTANT.
SO_4H_2	Concentré à 90 %	4 heures au reflux	Produit de départ décomposé
	10 N	10 heures au reflux	Produit de départ 80 %
	2 N	2 heures au reflux	Produit de départ 90 %
	Concentré 98% 20cc Acide acétique 20cc Eau 20cc	4 heures au reflux	Produit de départ 90 %
SO_4KH	En morceaux	Jusqu'à fusion et mélange homogène	Produit de départ 30 %
	En morcaux + 50 cm3 d'eau	doux reflux 6 heures	Produit de départ 60 %
Cl H	à 50 %	2 jours à froid	Produit de départ 95 %
	Concentré pur	4 jours à froid 6 jours à froid 16 h. au reflux	Produit de départ 95 %
Br H	à 40 %	1 h. au reflux 2 h. au reflux 5 h. Au reflux	Produit de départ 90 %
ClO_4H	à 50 %	1 h. au reflux 4 h. au reflux	Produit de départ 90 %
CH_3CO_2H	à 50 %	2 h. au reflux	Produit de départ 95 %
	Concentré pur	1 h. au reflux 6 h. au reflux	Produit de départ à 95 %

$CH_3 - CO$ O $CH_3 - CO$	Concentré pur	1 h. au reflux 2 h. au reflux 6 h. au reflux	Produit de départ 96 %
$(COOH)_2$ (44)	Pur cristallisé	1 h. chauffage 2 h. chauffage 4 h. chauffage	Produit de départ 95 %
NAOH	0,1 N	10h. de reflux 10 h. de reflux	Produit de départ 95 %
	0,1 N	16 h. de reflux	Produit de départ 95 %
KOH	0, 1 N	10 h. de reflux 18 h. de reflux	Produit de départ 95 %
	10 N	16 h. de reflux	Produit de départ 95 %
H_2O_2	pur à 110 vol.	4 h. de reflux	Aldehyde benzoïque F: 121° (eau)
	H_2O_2 pur à 110 vol. avec Br H à 40 %	1 h. de reflux	Aldehyde benzoïque.

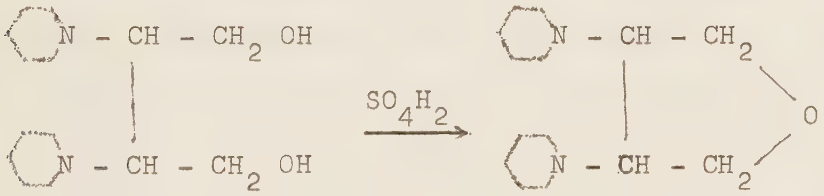
b) Avec les amines α,β-diaminées :

AGENTS HYDROLYSANTS	CONCENTRATIONS	TEMPS DE REACTION	PRODUITS RESULTANTS
$(CO_2H)_2$ (44)	Pur cristallisé	1 h. de chauffage 2 h. de chauffage 4 h. de chauffage	Produit de départ 95 %
SO_4 KH	Le bisulfate de potassium en solution dans l'eau (20 %)	5 h. de reflux	Produit de départ 98 %

SO_4H_2	à 10 %	4 h. de reflux	Produit de Départ 100 %
	à 20 %	6 h. de reflux	
	à 50 %	6 h. de reflux	
	à 90 %	5 h. de reflux	
	Concentré d = 1,839	6 h. de reflux	Produit de départ 80 %

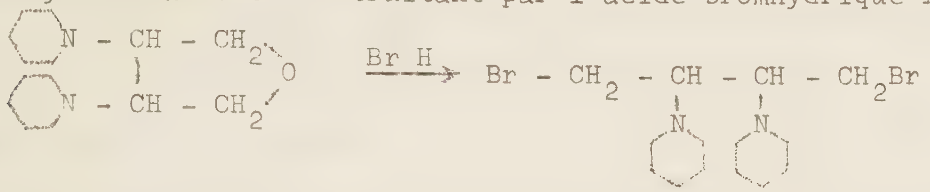
Nous nous appliquons présentement à expliquer ces difficultés ce qui nous amène dès maintenant à penser que ce comportement anormal tient à l'influence polaire beaucoup plus grande pour un carbonyle $>C = O$, ou un carboxyle $-C\langle^{O}_{O}$ ou encore un nitrile $C \equiv N$ sur une molécule linéaire que pour une fonction alcool $-\overset{|}{\underset{|}{C}} - OH$ ou amine $-\overset{|}{\underset{|}{C}} - NH_2$. En effet l'hydrolyse est plus facile pour les nitriles que pour les esters et à fortiori pour les cétones.

L'$\alpha\beta$-dipipéridino-butanediol : se comporte différemment vis à vis des agents hydrolysants. Il se cyclise en formant le dipipéridino-3-4 tétrahydrofuranne :



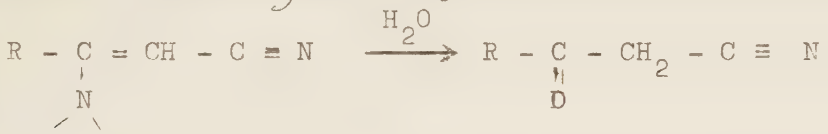
Ceci en traitant l'$\alpha\beta$-dipipéridino-butanediol par l'acide sulfurique concentré (d = 1,83) à 90° pendant 5 minutes. L'acide sulfurique déshydrate les deux fonctions diols : analogie avec le mode de préparation du méthyl-3 tétrahydrofuranne à partir du méthyl-2 butanediol (45).

La confirmation de cette structure furannique nous a amenés à appliquer les travaux de CLOEZ (46) à notre dipipéridino-3-4 - tétrahydrofuranne en le traitant par l'acide bromhydrique fumant :

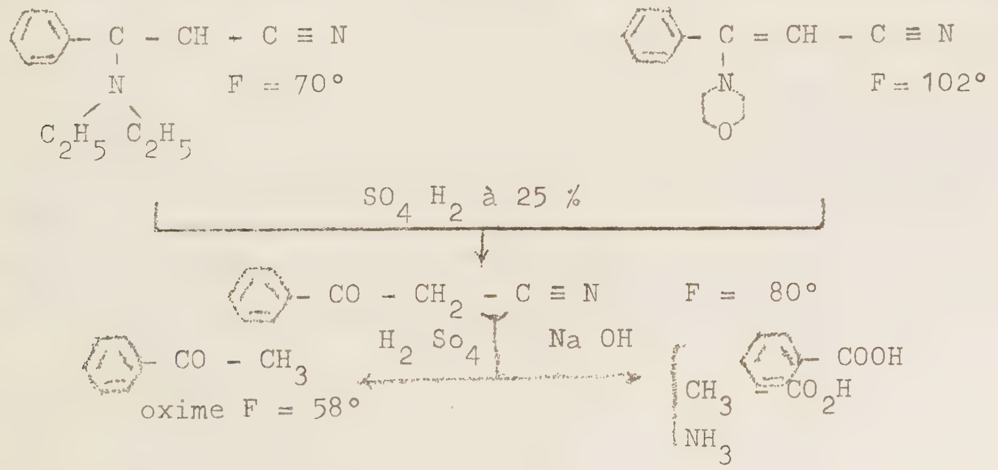


Il y a ouverture du cycle et obtention du dibromo-1-4 dipipéridino 2-3 butane. Nous avons poursuivi plus loin notre expérimentation en obtenant à nouveau le diol α β -dipipéridiné : On chauffe légèrement le dérivé dibromé avec une solution de soude 0,1 N. Si on utilise le carbonate d'argent en milieu eau/acétone (47) ou la potasse en poudre en milieu éthéré (48) il y a cyclisation ce qui nous conduit au dipipéridino-3-4 tétrahydrofuranne.

Autre anomalie, celle des nitriles β -aminés α β éthyléniques qui conduit aux nitriles β-cétoniques avec un excellent rendement.



La série cinnamique ($R = C_6H_5$) a été étudiée en détail avec comme amine : la diéthylamine et la morpholine. On a tenté d'hydrolyser le groupement nitrile du nitrile β -cétonique obtenu, il a été possible d'isoler : par hydrolyse acide de l'acétophénone et par hydrolyse alcaline de l'ammoniac, de l'acide acétique et de l'acide benzoïque. On peut résumer comme suit la transformation sans préjuger d'aucun mécanisme :



PARTIE EXPERIMENTALE

1. - Hydrolyse de l'αβ dipipéridino β-phényl propionitrile :

a) Mise en évidence de la réaction de scission .

On utilise l'appareil à entrainement à la vapeur et extraction simultanée par un solvant décrit par NEUFELD et GARVEY (49). Il consiste en un séparateur par densité surmonté d'un réfrigérant à reflux, et dont les deux branches descendantes aboutissent à deux ballons renfermant, l'un la solution aqueuse sulfurique du nitrile dipipéridiné, l'autre de l'éther. Le contenu des deux ballons étant porté à l'ébullition, les vapeurs émises se condensent dans le réfrigérant et le condensat se rend dans le séparateur. L'éther chargé des substances entrainées, et l'eau ayant abandonné les dites substances retournent séparément aux ballons correspondants.

Dans le premier ballon, on place 29,7 g. d'αβ -dipipéridino β -phényl propionitrile, 50 g. d'acide sulfurique concentré et 500 ml d'eau . Dans le second ballon, on introduit 400 ml d'éther. Après 3 heures d'ébullition, on traite séparément la solution sulfurique et la solution éthérée.

1° - Traitement de la solution sulfurique. Caractérisation de la pipéridine et de l'acide α-pipéridinoacétique.

Après refroidissement, la solution sulfurique est filtrée pour séparer l'acide phénylpyruvique qui s'est déposé et on extrait le filtrat 4 ou 5 fois par l'éther. On élimine ainsi les corps qui ne renferment pas de restes pipéridinés et qui ne sont pas retenus en phase aqueuse par l'acide sulfurique. Cette phase est rendue franchement alcaline par la soude alcoolique à 10 %. Le sulfate de sodium formé, peu soluble en ce milieu hydroalcoolique, précipite. On l'élimine par filtration, et le lave à l'alcool. L'alcool est joint au filtrat. On soumet l'ensemble des eaux alcooliques encore alcalines à un entrainement à la vapeur.
Dans le distillat, on peut caractériser la pipéridine libre,

en dehors de son odeur, par sa réaction sur CS_2 entrainant la formation de pipéridinodithiocarbamate de pipéridine, lequel, réagissant sur du sulfate de cuivre, donne un complexe brun, soluble dans l'alcool benzylique. On poursuit l'entrainement jusqu'à ce que cette réaction, très sensible, devienne négative.

Le liquide résiduel, privé de la pipéridine libre qu'il renfermait est neutralisé par SO_4H_2 dilué, en utilisant le rouge congo comme indicateur. Puis, il est amené à sec sous pression réduite. Le résidu, qui renferme en majeure partie du sulfate de sodium, est épuisé au chloroforme. La solution chloroformique filtrée est concentrée et abandonnée à petit volume dans un tube à essai. Après un temps variable , des cristaux apparaissent. Recueillis, ils fondent au bloc d'abord à 138°, puis se solidifient pour refondre à 212° ; un échantillon authentique d'acide α -pipéridino-acétique préparé selon BISCHOFF (50) se comporte de même, la première fusion correspondant à la présence d'une molécule d'eau ; le mélange du produit obtenu et de l'acide α -pipéridinoacétique authentique fond sans dépression.

2° - Traitement de la solution éthérée . Caractérisation du benzaldéhyde :

La solution éthérée contenue dans le deuxième ballon est lavée au bicarbonate de sodium pour éliminer l'acide phénylpyruvique qui a pu être entrainé. Puis on l'introduit dans un ballon avec une solution de 2,750 g de dinitro-2-4 phényl-hydrazine dans 150 ml d'alcool et 3 ml d'acide chlorhydrique concentré. On porte à l'ébullition au reflux pendant 5 minutes et concentre en chassant l'éther et une partie de l'alcool. Au refroidissement, des cristaux orangés de dinitro-2-4 phénylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque se déposent (3,5 g.), ils fondent après cristallisation dans l'alcool, seuls et en mélange avec un échantillon authentique, à 237,5°. Il s'est donc formé du benzaldéhyde.

b) Mise en évidence des réactions d'hydrolyse :

1° - Caractérisation du nitrile phénylpyruvique .

Les eaux mères de la préparation de la dinitro-2-4 phényl hydrazone du benzaldéhyde (voir ci-dessus) sont concentrées. On recueille un produit impur, difficilement fractionnable par recristallisation dans l'alcool, de couleur jaune pâle. Il fond à 175° et semble être constitué par la dinitro-2-4 phénylhydrazone du nitrile phénylpyruvique :

$$C_6H_5 - CH_2 - \underset{\underset{N - NH - C_6H_3 (NO_2)_2}{\|}}{C} - C \equiv N$$

2° - Caractérisation de l'oxolactone : F = 216°.

Si l'on procède à une hydrolyse acide de l'$\alpha\beta$ -dipipéridino β -phényl propionitrile au reflux, c'est-à-dire sans éliminer par entrainement le benzaldéhyde dès sa formation, on constate souvent pendant l'ébullition l'apparition de cristaux. On peut les recueillir en filtrant à chaud la solution acide. En général, il s'en forme peu (70 mg en partant de 4 g. de dipipéridiné). Ce corps fond à 216°. En mélange avec un échantillon authentique d'oxolactone, il fond sans dépression.

3° - Caractérisation d'un corps ayant les propriétés d'un glycol :

On chauffe au reflux pendant 2 heures 300 mg de composé dipipéridiné avec 300 ml d'acide sulfurique 2 N. Après refroidissement, on alcalinise et extrait une dizaine de fois à l'éther. Puis on acidifie, on extrait à nouveau une dizaine de fois à l'éther. Le solvant est alors séché et chassé

totalement. Le résidu (114 mg) est repris par 2 gouttes d'alcool et 1 goutte de solution à 5 % de périodate de sodium dans l'acide sulfurique 2 N. On agite pour homogénéiser, et, après 5 minutes, on ajoute une goutte ou deux d'une solution aqueuse saturée de SO_2. A ce stade, la solution doit être incolore, ou tout au moins jaune clair. L'addition d'une goutte de réactif de Schiff provoque l'apparition presque immédiate d'une coloration violette intense.

Dans les mêmes conditions, l'acide phénylpyruvique ne donne pas de coloration , et les deux acides phénylglycériques F = 120° et F = 141° la donnent intensément. Si l'hydrolyse du composé dipipéridiné est conduite en présence de soude au lieu d'acide sulfurique, la réaction précédente est encore positive. Il y a tout lieu de penser qu'elle caractérise la présence d'un acide phénylglycérique, mais les essais tentés, en vue de son isolement, ont échoués.

4° - Obtention de l'acide phénylpyruvique

$$C_6H_5 - CH_2 - CO - CO_2H$$

29,7 g. d'$\alpha\beta$-dipipéridino-β-phényl propionitrile sont chauffés à l'ébullition pendant 3 heures avec 500 g. d'eau et 50 g. d'acide sulfurique concentré. On utilise le dispositif à entrainement et extraction simultanée décrit précédemment.

Après refroidissement, on filtre les cristaux d'acide phénylpyruvique qui se sont déposés dans le premier ballon et on extrait les eaux-mères 4 à 5 fois à l'éther. L'éther d'extraction des cristaux d'acide phénylpyruvique et l'éther du deuxième ballon sont réunis. La solution éthérée obtenue est lavée au bicarbonate de sodium. La solution alcaline de lavage est rendue acide avec précaution : l'acide phénylpyruvique précipite sous forme de cristaux blancs qui sont filtrés et claircés à l'eau distillée jusqu'à disparition des ions SO_4^{--}. On obtient 3,1 g de produit fondant à 149° (rendement : 42 %)

Après cristallisation dans le benzène, l'acide phénylpyruvique obtenu fond instantanément au bloc, seul et en mélange avec un échantillon authentique à 171°. Il donne avec une solution aqueuse ou alcoolique extemporanée de chlorure ferrique, une coloration verte intense, caractéristique des acides α -cétoniques. Enfin, par condensation sur le benzaldéhyde il donne comme un échantillon authentique, l'oxolactone de l'hydroxy-4-céto-2 diphényl-3-4 butanoïque fondant à 216°.

Hydrolyse des dérivés $\alpha\beta$-diaminés propionitrile :

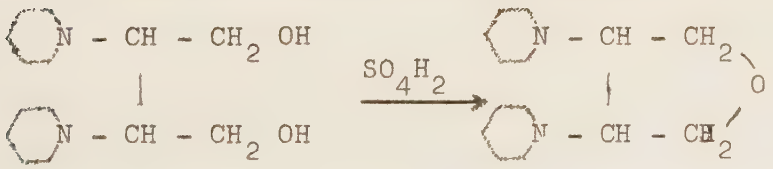
A 0,1 mole d'$\alpha\beta$-diaminopropionitrile, on ajoute 30 g. de sulfate acide de potassium, 4 g. d'eau et l'on distille à feu nu. Il passe un liquide jaune constitué par un mélange d'acide pyruvique et d'eau. La quantité de produit cétonique formé, dosée par gravimétrie au moyen de la phénylhydrazine, peut être estimée de 5,2 à 5,8 g. comptée en acide, ce qui correspond à un rendement de 60 à 66 %.

Phénylhydrazone : $C_9H_{10}O_2N_2$ F = 192°

Analyse calculée :	C %	60,67	H %	5,62	N %	15,73
Trouvée		60,49		5,60		15,70

Hydrolyse de l'$\alpha\beta$-dipipéridino butane diol :

a) Préparation du dipipéridino -3-4 tétrahydrofuranne



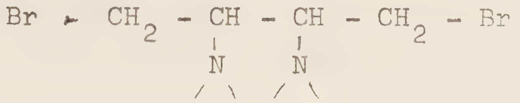
Dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre on place 45 ml d'acide sulfurique (d = 1,839) que l'on chauffe à 90°. On ajoute par petites fractions 14 g. d'$\alpha\beta$-dipipéridino butane diol (0,054 mole). Lorsque tout a été introduit on maintient la température vers 100° pendant 5 minutes. On refroidit énergiquement et on alcalinise

puis on sature le mélange réactionnel de chlorure de sodium. On extrait au chloroforme. On sèche la solution chloroformique et on distille. Le résidu est rectifié sous pression réduite E_{17} = 173-175° huile jaune clair. On rectifie une seconde fois cette huile E_{12} = 165-166° poids 8 g. Rdt : 62 % (dipipéridino-3-4 tétrahydrofuranne).

<u>Analyse calculée</u> pour $C_{14} H_{26} N_2O$ = 238,364

	C % 70,53	H % 10,99	N % 11,75	O % 6,71
Trouvée :	70,51	11,10	11,97	6,70

b) <u>Préparation du dibromo-1-4 dipipéridino-2-3 butane</u> :



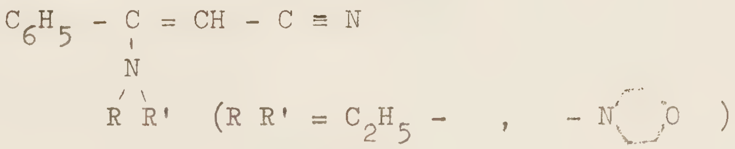
Dans une bombe à réaction on introduit 2,38 g de dipipéridino 3-4 tétrahydrofuranne (0,01 mole) et 15,2 d'acide bromhydrique fumant (d = 1,78 , 66° B).

On chauffe 9 heures à 120°sous pression. Après refroidissement on filtre des cristaux rouge brique que l'on recristallise dans un mélange méthanol/ether sulfurique 1/1 poids : 3,63 g. Rdt : 95 % F = 128-129° avec décomposition.

Analyse calculée pour $C_{14} H_{26} N_2 Br_2$ = 382,196

	C % 44,00	N % 6,86	N % 7,33	Br % 41,82
Trouvée :	43,99	6,76	7,10	41,60

<u>Hydrolyse des β-amino-cinnamonitriles</u> :



0,1 mole de β -aminocinnamonitriles sont mis en contact avec 250 ml d'acide sulfurique à 25 % pendant 1/2 heure à 80°. Passé ce temps le mélange réactionnel est refroidi, on isole des cristaux incolores que l'on recristallise dans l'hexane ou dans l'eau F = 80-81° (benzoylacétonitrile : $C_6H_5 - CO - CH_2 - CN$) Poids 13,79 Rdt 95 %

Analyse calculée pour $C_9 H_7 NO$ = 145,154

	C %	H %	N%	O %
	74,49	4,87	9,65	11,02
Trouvée :	74;50	5,04	9,55	11,00

Hydrolyse du benzoylacétonitrile :

a) action des acides :

$$C_6H_5 - CO - CH_2 - CN \xrightarrow{SO_4H_2} C_6H_5 - CO - CH_3$$

1,45 g. de benzoylacétonitrile sont chauffés au reflux 3 heures avec 5 ml d'acide sulfurique à 25 %. On isole un liquide incolore E = 202-203° (acétophénone) oxime : F = 58°

b) Action des bases

$$C_6H_5 - CO - CH_2 - CN \xrightarrow{Base} NH_3 + CH_3\ COOH + C_6H_5\ COOH$$

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment , avec de la soude à 20 %,on observe :

1 - Un dégagement d'ammoniac (réactif de NESSLER)

2 - La formation d'acide acétique (oxyde de cacodyle) et d'acide benzoïque F = 122°.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail il a été montré :

1° - Que le comportement des dérivés bromés des nitriles α β -éthyléniques vis-à-vis des bases secondaires et primaires présente des caractères marqués d'analogie avec ceux des dérivés bromés des cétones et des esters. Cependant dans le cas des nitriles et des esters, certains intermédiaires, isolés avec les cétones, font défaut, sans que rien ne s'oppose à envisager leur formation transitoire.

2° - Que certaines amines secondaires possédent un mécanisme d'action différent sur les nitriles α -bromés α β-éthyléniques comparativement à celui évoqué pour les cétones et les esters de même structure.

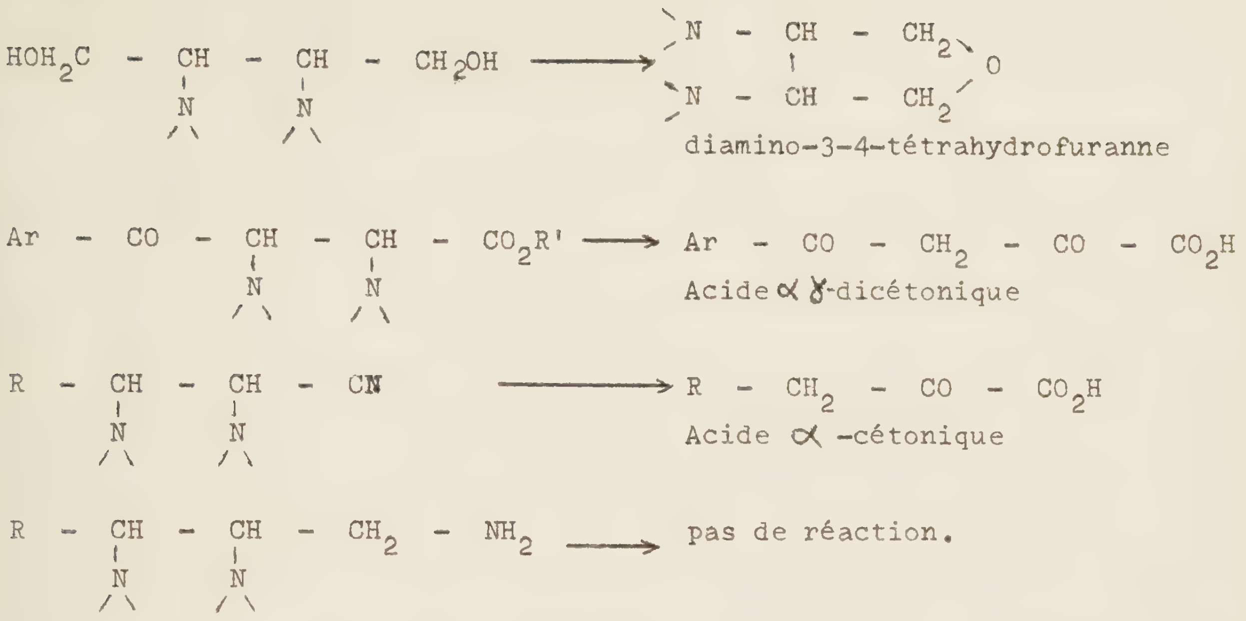
3° - Que les diverses sources d'hydrogène utilisées pour réduire les fonctions esters en fonctions alcools et les fonctions nitriles en fonctions amines ont été influencées par l'encombrement stérique de la molécule α β-diaminée.

4° - Que l'hydrolyse des nitriles, des alcools et des amines α β -diaminés diffère de celle des cétones et des esters α β -diaminés. Le tableau suivant résume les diverses anomalies :

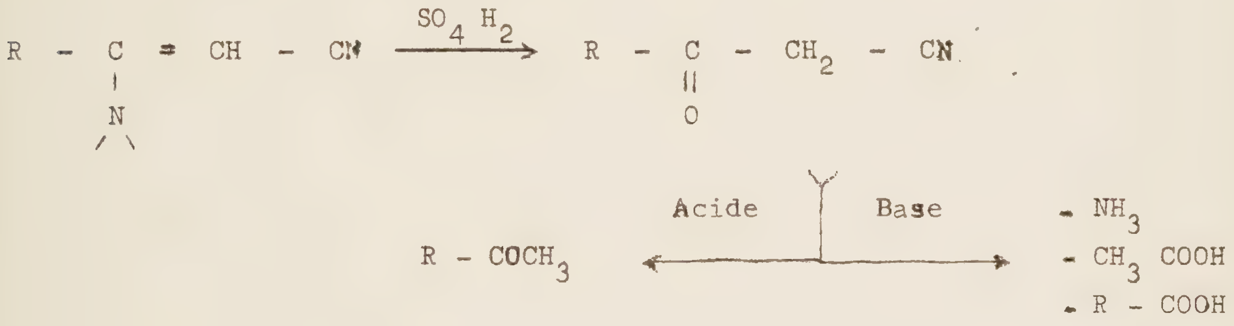
```
R - CH - CH - COR'    ──────→ R - CH2 - CO - COR'
    |    |                        Cétone α-cétonique
    N    N
   / \  / \

R - CH - CH - CO2R'   ──────→ R - CH2 - CO - CO2H
    |    |                        Acide α-cétonique
    N    N
   / \  / \

R - CH - CH - CH2OH   ──────→ pas de réaction.
    |    |
    N    N
   / \  / \
```



5° - Que les nitriles β -aminés αβ-éthyléniques s'hydrolysent facilement pour donner un nitrile β-cétonique qui se décompose si on prolonge l'hydrolyse en vue d'obtenir un acide β -cétonique :



-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

B I B L I O G R A P H I E

Ch. DUFRAISSE et H. MOUREU	Cr. 178 573 (1924)
Ch. DUFRAISSE et H. MOUREU	Cr. 180 1946 (1925)
	Bull. Soc. Chim. Fr. 41
	457 - 850 - 1370 - 1607 (1927)
N. H. CROMWELL	Chem. Rew. 38 83 (1946)
H. MOUREU, P. CHOVIN et M. GAREIN	Cr. 221 410 (1945)
H. MOUREU, P. CHOVIN et J. VENTRILLARD	Cr. 222 445 (1946)
H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT	Cr. 232 988 (1951)
	Bull. Soc. Chim. Fr. 442 (1952)
H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT	Bull. Soc. Chim. Fr. 1573 (1955)
	Cr. 241 1954 (1955)
	Cr. 243 910 (1956)
	Bull. Soc. Chim. Fr. 1780 (1956)
	Bull. Soc. Chim. Fr. 1785 (1956)
. PETIT	Cr. 250 2906 (1960)
. C. LERAT	Diplôme d'Etudes supérieures (Faculté des Sciences de Paris) 1963
. MOUREU et P. CHOVIN	Bull. Soc. Chim. Fr. 20 586 (1953)
rg. Synt.	Coll. II 270
. C. MURFITT, J. C. ROBERTS	J. Chem. Soc. 371 (1944)
. C. ROBERTS	J. Chem. Soc. 963 (1938)
. MOUREU, P. CHOVIN, M. GAREIN et J. VENTRILLARD	Bull Soc. Chim. 19 296 (1952)
ORIO SUGINOTO et YASUYUKI KOMIGAMA	Pharm. Soc. Japano 74 711 (1954)
. BOUVEAULT et G. BLANC	Cr. 136 1676 (1903)
	Cr. 137 60 (1903)
	Bull. Soc. Chim. (3) 31
	666 - 672 - 748 - 1203 (1904)
. ADKINS	Reactions of Hydrogen (Wisconsin Press 4ème Ed. 1946)
. G. GAYLORD	Reductions with Complex Metal Hydrides (Interscience Publishers New-York 1956)
H. CROMWELL, KWAN-CHUNG T. SOU	J. Org. Chem. 15 1219 (1950)
CERKOVNIKOV et P. STERN	Farmaceut. Glasnik 2 N° 5 159 (1946)
C. WHITMORE	J. Amer. Chem. Soc. 68 531 (1946)

. H. YANKO, H. MOSHER et F. C. WHITMORE
J. Amer. Chem. Soc. 67 664 (1945)

h. DUFRAISSE et R. NETTER Bull. Soc. Chim Fr. (4) 51 550 (1932)

. N. OWEN et M.U.S. SULTANBAWA J. Chem. Soc. 3089 (1949)

. A. STOLBERG, J. J. O'NEIL et T. WAGNER-JAUREGG
J. Amer. Chem. Soc. 75 5045 (1953)

. H. CROMWELL, R. D. BABSON et Ch. HARRIS
J. Amer. Chem. Soc. 65 312 (1943)

. H. CROMWELL et J. A. CAUGHLAN J. Amer. Chem. Soc. 6 2235 (1945)

. H. CROMWELL J. Amer. Chem. Soc. 69 258 (1947)

. H. CROMWELL et H. HOEKSEMA J. Amer. Chem. Soc. 71 708 (1949)

. H. CROMWELL et R. A. WANKEL J. Amer. Chem. Soc. 71 711 (1949)
70 1320 (1948)

L. SOUTHWICK et D. R. CHRISTMAN J. Amer. Chem. Soc. 74 1886 (1952)
75 629 (1953)

L. SOUTHWICK et WL. WALSH J. Amer. Chem. Soc. 77 405 (1955)

GHOSEZ Bull. Soc. Chim. Belg. 41 477 (1932)

MOUREU et R. L. BROWN Bull. Soc. Chim. Fr. 27 226 (1920)

FIQUET Ann. Chem. (6) 29 468 (1893)

AUWERS et SEGFRIED Ann. 484 226 (1930)

G. BROWN Organic Reactions VI 469 (1951)

SOLMS Chimia 5 25 (1951)

F. NYSTROM et W. G. BROWN J. Amer. Chem. Soc. 69 1197 (1947)

KNORR Ann. Chem. 236 313 (1886) et

PAAL Ber. 18 2254 (1885)

P. BUU-HOI, N. D. XUONG et J.M G..
J. Org. Chem. 20 639 (1955)

P. BUU-HOI, R. RIPS et Ch.DERAPPE J. Med. Chem. 5 1357 (1962)
J. Org. Chem. 25 390 (1960)

P. BUU-HOI et N. D. XUONG J. Org. Chem. 20 850 (1955)

P. BUU-HOI, R. RIPS et R. CAVIER J. Med. Chem. 1 23 319 (1959)
2 335 (1960)

LECOQ Cr. 232 1017 (1951) et
Bull. Acad. Nat. Medecine 135 271 (1951)

DELAY, P. PICHOT,
POLONOVSKI, P. DEGREZ et F. DELBARRE
La semaine des hôpitaux 23 1749 (1947)

MARTIN, G. MILHAUD et B. COURVOISIER La Semaine des Hôpitaux 26 4893 (1950)

P. PETERS et A. D. VAN SLYKE	Quant. Chemistry Interpretations Vol. 1 Willams et Wilkins Ed. 1946 p 766
FEIGL	Qualitative Analysis by spot tests 3 d English Ed. P 327
MOUREU et I. LAZENNEC	Cr. 144 491 (1907) Cr. 143 553 (1906)
F. SHEPARD et John R. JOHSON	J. Amer. Chem. Soc. 54 4385 (1932)
CLOEZ	Bull. Soc Chim. (3) 3 416 (1890)
Synthèses	Coll. II 435
A. HENNINGER	A. ch. (6) 7 219 (1886) Cr. 148 851 (1909)
NEUFELS et J. P. GARVEY	Austrian Ch. Ind. J. A. Proc. 13 371 (1946)
A. BISCHOFF	Ber. 31 2840 (1898)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .... p. 3

PREMIERE PARTIE

Chapitre I.

Préparation des esters $\alpha\beta$-diaminés .... p. 10

Chapitre II.

Hydrogénation des esters $\alpha\beta$-diaminés .... p. 16

DEUXIEME PARTIE

Introduction .... p. 23

Dérivés aminés des cétones $\alpha\beta$-éthyléniques .... p. 24

Dérivés aminés des esters $\alpha\beta$-éthyléniques .... p. 28

Dérivés aminés des nitriles $\alpha\beta$- éthyléniques .... p. 31

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I.

Réduction des nitriles α β diaminés par l'hydrure d'aluminium et de lithium .... p. 54

CHAPITRE II.

Synthèse de quelques pyrroles N-substitués ..... p. 60

QUATRIEME PARTIE

Etude comparative de l'hydrolyse des dérivés α β -diaminés .... P. 64

CONCLUSION .... P. 82

BIBLIOGRAPHIE .... P. 85